Слободан М. Јанковић

ПРИРУЧНИК ИЗ ФАРМАКОЛОГИЈЕ И ТОКСИКОЛОГИЈЕ

- седмо, допуњено и измењено издање -

Крагујевац, 2025.

Аутор:
проф. др Слободан М. Јанковић,
редовни професор фармакологије са токсикологијом и клиничке фармације,
Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

Рецензенти:
проф. др Зоран Тодоровић, Медицински факултет Београд
доц. др Горана Недин Ранковић, Медицински факултет Ниш

Издавач:
Факултет медицинских наука у Крагујевцу

За издавача:
проф. др Владимир Јањић, декан

Уредник:
проф. др Слободан Јанковић

Лектор и коректор:
Нера Јанковић, филолог романиста

Технички уредник:
Слободан Јанковић

Насловна страна:
Слободан Јанковић

Штампа:

Тираж:
300 примерака

CIP - Каталогизација у публикацији - Народна библиотека Србије, Београд

615.03(075.8)
615.9(075.8)

ЈАНКОВИЋ, Слободан М., 1961-
Приручник из фармакологије и токсикологије / Слободан М. Јанковић. - 7., допуњено и измењено изд. - Крагујевац : Факултет медицинских наука, 2024 (Београд : Бирограф Комп). - 442 стр. : табеле, граф. прикази ; 24 cm
Тираж 300. - Библиографија: стр. 430-442.
ISBN 978-86-7760-246-8
а) Фармакологија b) Токсикологија

COBISS.SR-ID 155560201

Одлуком Комисије за издавачку делатност Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 07-11013/3 од 23.10.2024. године, ова књига се штампа као уџбеник за студенте медицине, фармације и стоматологије.

САДРЖАЈ

ПРЕДГОВОР
ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА
ФАРМАКОДИНАМИКА
ВЕЗЕ ЛЕКА СА РЕЦЕПТОРОМ
ОПТИЧКА ИЗОМЕРИЈА
ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКА И РЕЦЕПТОРА
ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА
ТЕРАПИЈСКА ШИРИНА И ТЕРАПИЈСКИ ИНДЕКС
ФАМИЛИЈЕ РЕЦЕПТОРА
СЕКУНДАРНИ ГЛАСНИЦИ
БИОЛОШКА СТАНДАРДИЗАЦИЈА
ФАРМАКОКИНЕТИКА
Апсорпција и дистрибуција лекова
Биотрансформација лекова
Излучивање лекова
ЛЕКОВИ И ХРАНА
ОБОЉЕЊА ЈЕТРЕ И МЕТАБОЛИЗАМ ЛЕКОВА
БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА И ЛЕКОВИ
ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА СРЦА И ЛЕКОВИ
АЛЕРГИЈА НА ЛЕКОВЕ
СТАРЕ ОСОБЕ И ЛЕКОВИ
ДЕЦА И ЛЕКОВИ
ЛЕКОВИ И ЖЕНСКИ ПОЛ
УВОЂЕЊЕ НОВИХ ЛЕКОВА У КЛИНИЧКУ ПРАКСУ
СПЕЦИЈАЛНА ФАРМАКОЛОГИЈА
АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ
Никотински рецептори
Локализација, функција и врсте алфа и бета рецептора
Рецептори парасимпатичког нервног система
Клинички значајни лекови који делују преко симпатичког нервног система
Алкалоиди ражне главнице
Допамин
Клинички значајни лекови који делују преко парасимпатичког система
Стимулатори и блокатори никотинских рецептора на ганглијским ћелијама (тзв. ганглијски стимулатори и блокатори)
ФАРМАКОЛОГИЈА ОКА
ЕИКОСАНОИДИ
ХИСТАМИН И АНТИХИСТАМИНИЦИ
СЕРОТОНИН (5-ХИДРОКСИТРИПТАМИН)
ФАРМАКОЛОГИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА (ЦНС)
НЕУРОТРАНСМИТЕРИ У ЦНС-У
Аминокиселине као неуротрансмитери
Пептидни неуротрансмитери
СЕДАТИВИ И ХИПНОТИЦИ
СТИМУЛАНСИ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА
Аналептички стимуланси
Психомоторни стимуланси
Метилксантини
АНТИПСИХОТИЦИ
АНТИДЕПРЕСИВИ
Трициклични антидепресиви
Хетероциклични антидепресиви
Селективни блокатори преузимања серотонина (СБПС)
Инхибитори моноамино-оксидазе
Кантарион као антидепресив
Ескетамин
Избор антидепресива
ЛИТИЈУМ
ЕПИЛЕПСИЈА И АНТИЕПИЛЕПТИЦИ
ТЕРАПИЈА ПАРКИНСОНОВЕ БОЛЕСТИ
ЛЕЧЕЊЕ АЛЗХАЈМЕРОВЕ БОЛЕСТИ
ЛЕЧЕЊЕ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ
ЛЕЧЕЊЕ АМИОТРОФИЧНЕ ЛАТЕРАЛНЕ СКЛЕРОЗЕ
ОПИОИДИ
ЛЕКОВИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ЗАВИСНОСТ
НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ
Инхибитори циклооксигеназе
Остали антиинфламаторни лекови
ПАРАЦЕТАМОЛ
НЕФОПАМ
ФАКТОР НЕКРОЗЕ ТУМОРА(ТУМОР НЕКРОЗА ФАКТОР алфа – ТНФ алфа) И ЛЕКОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ ПРЕКО ЊЕГА
АНТАГОНИСТЕ ИНТЕРЛЕУКИНА
НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ
ТЕРАПИЈА МИШИЋНИХ СПАЗАМА И СПАСТИЧНОСТИ
ЕСЕНЦИЈАЛНИ ТРЕМОР
ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ
ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА
Општа инхалациона анестезија
Општа интравенска анестезија
ФАРМАКОЛОГИЈА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА
АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ

ЛЕЧЕЊЕ ПЛУЋНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ
ДИУРЕТИЦИ
БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМСКИХ КАНАЛА
НИТРАТИ
АКТИВАТОРИ КАЛИЈУМОВИХ КАНАЛА
БЕТА-БЛОКАТОРИ
ЛЕЧЕЊЕ АНГИНЕ ПЕКТОРИС
КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ
НАТРИУРЕТИЧКИ ПЕПТИДИ
ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ
ЛЕЧЕЊЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА
АНТИАРИТМИЦИ
ЛЕЧЕЊЕ АРИТМИЈА
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ
ФАРМАКОЛОГИЈА ХОРМОНА
ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА И ХИПОФИЗЕ
Хормони задњег режња хипофизе
АТОСИБАН
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ДИЈАБЕТЕСА
ХОРМОНИ ТИРЕОИДЕЈЕ И АНТИТИРЕОИДНИ ЛЕКОВИ
ХОРМОНИ КОРЕ НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ
ЕСТРОГЕНИ
ПРОГЕСТАГЕНИ
АНТАГОНИСТИ ПРОГЕСТЕРОНА
СЕЛЕКТИВНИ МОДУЛАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ПРОГЕСТЕРОН
БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ЕСТРОГЕНЕ
СЕЛЕКТИВНИ МОДУЛАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ЕСТРОГЕНЕ
ИНХИБИТОРИ АРОМАТАЗЕ
ОРАЛНА КОНТРАЦЕПТИВНА СРЕДСТВА
АНДРОГЕНИ И АНАБОЛИЧКИ СТЕРОИДИ
АНТИАНДРОГЕНИ
ЛЕЧЕЊЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ
ЛЕЧЕЊЕ ИМПОТЕНЦИЈЕ
МЕЛАТОНИН
ГРЕЛИН
МЕГЕСТРОЛ
КОНТРОЛА МЕТАБОЛИЗМА КАЛЦИЈУМА И ФОСФОРА
ФАРМАКОЛОГИЈА КРВИ И ТКИВА
АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА
Нови орални антикоагуланси
ВИТАМИН К
ГВОЖЂЕ
ВИТАМИН $Б_{12}$ И ФОЛНА КИСЕЛИНА
ХЕМАТОЛОШКИ ФАКТОРИ РАСТА
АНТИАГРЕГАЦИОНИ ЛЕКОВИ
ФИБРИНОЛИТИЦИ
Антифибринолитици
КРВ И ПРЕПАРАТИ ДОБИЈЕНИ ПРЕРАДОМ КРВИ
Нежељена дејства трансфудиране крви и препарата добијених из крви
КОЛОИДНИ РАСТВОРИ
КРИСТАЛОИДНИ РАСТВОРИ
ПАРЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА
ЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА
ВИТАМИНИ
КАЛЦИЈУМ (Ca)
МАГНЕЗИЈУМ (Mg)
КАЛИЈУМ (K)
НАТРИЈУМ БИКАРБОНАТ ($NaHCO_3$)
ФАРМАКОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА
ЛЕЧЕЊЕ БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ И ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА
ЕКСПЕКТОРАНСИ И МУКОЛИТИЦИ
ПЛУЋНИ СУРФАКТАНТИ
АНТИТУСИЦИ
ЛЕЧЕЊЕ КРУПА
КИСЕОНИК
ФАРМАКОЛОГИЈА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА
ЕМЕТИЦИ
АНТИЕМЕТИЦИ
ХЛОРОВОДОНИЧНА КИСЕЛИНА И ЕНЗИМИ ДИГЕСТИВНОГ ТРАКТА
АНТИУЛКУСНА ТЕРАПИЈА
ПРОКИНЕТИЦИ
СПАЗМОЛИТИЦИ
ТЕРАПИЈА ОПСТИПАЦИЈЕ
АНТИДИЈАРОИЦИ
ЛЕКОВИ ЗА РАСТВАРАЊЕ БИЛИЈАРНИХ КАЛКУЛУСА
ДИМЕТИКОН И АЛГИНАТИ
АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА
АНТИБИОТИЦИ
ПРИМЕНА КОМБИНАЦИЈЕ АНТИБИОТИКА
ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА
ИЗБОР АНТИБИОТИКА
БЕТА-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ
ТЕТРАЦИКЛИНИ
ЕРИТРОМИЦИН, АЗИТРОМИЦИН И КЛАРИТРОМИЦИН
КЕТОЛИДИ
КЛИНДАМИЦИН И ЛИНКОМИЦИН
СПЕКТИНОМИЦИН
ХЛОРАМФЕНИКОЛ
АМИНОГЛИКОЗИДИ
СУЛФОНАМИДИ

ХИНОЛОНИ
ПОЛИМИКСИН Б И КОЛИСТИН (ПОЛИМИКСИН Е)
БАЦИТРАЦИН
ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ
МЕТРОНИДАЗОЛ
СТРЕПТОГРАМИНИ
ОКСАЗОЛИДИНОНИ
ДАПТОМИЦИН
ДАЛБАВАНЦИН
ТЕРАПИЈА ТУБЕРКУЛОЗЕ
ТЕРАПИЈА ОБОЉЕЊА ИЗАЗВАНИХ ПАТОГЕНИМ ГЉИВИЦАМА
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА
Лекови за инфекције херпес вирусима
Остали антивирусни лекови
Лечење синдрома стечене имунодефицијенције (SIDA, AIDS)
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИПА
ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА
АНТИМАЛАРИЦИ
АМЕБИЦИДИ
ТРИХОМОНИЈАЗА
ЛАМБЛИЈАЗА
ЛАЈШМАНИЈАЗА И ТРИПАНОЗОМИЈАЗА
ЛЕЧЕЊЕ ШУГЕ
ЛЕЧЕЊЕ ВАШЉИВОСТИ
ЛЕЧЕЊЕ ХЕЛМИНТИЈАЗЕ
АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЈЕНСИ
ИМУНОМОДУЛАТОРИ (ИМУНОСУПРЕСИВИ И ИМУНОСТИМУЛАТОРИ)
МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА
ХЕМИОТЕРАПИЈА МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ
ИМУНОМОДУЛАТОРИ У ЛЕЧЕЊУ МАЛИГНИХ ТУМОРА
НОВИ ЛЕКОВИ ПРОТИВ МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ
Инхибитори тирозин киназе
Инхибитори протеазома
Деривати витамина А
Антитела везана са цитостатицима или емитерима јонизујућег зрачења
Нежељена дејства цитостатика
ТОКСИКОЛОГИЈА
ПОСТУПАК СА ОТРОВАНИМ
ИСПОЉАВАЊЕ ТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА
ТРОВАЊЕ ГАСОВИМА
ТРОВАЊЕ ТЕШКИМ МЕТАЛИМА
ТРОВАЊЕ УГЉОВОДОНИЦИМА
ТРОВАЊЕ ИНСЕКТИЦИДИМА
ТРОВАЊЕ ХЕРБИЦИДИМА
ТРОВАЊЕ РОДЕНТИЦИДИМА
ТРОВАЊЕ ЦИЈАНИДИМА
ЕТИЛ-АЛКОХОЛ
ТРОВАЊЕ МЕТИЛ-АЛКОХОЛОМ (МЕТАНОЛОМ)
ТРОВАЊЕ ЕТИЛЕН-ГЛИКОЛОМ
ТРОВАЊЕ ПРАВИМ ГЉИВАМА (ПЕЧУРКАМА)
УЈЕД ЗМИЈЕ
ТРОВАЊЕ КИСЕЛИНАМА И БАЗАМА
ЛИТЕРАТУРА

ПРЕДГОВОР

Овог пута пред читаоцем се налази седмо издање "При-ручника из фармакологије и токсикологије". Као и претходних шест издања, и ово је допуњено новим сазнањима која су се у међувремену појавила. Ипак, ни у овом издању не одустајем од концепта минимума чињеница које су потребне будућим лекарима опште праксе у свакодневном раду. Најважније чињенице, које ***мора да зна*** сваки лекар опште праксе, су писане највећим фонтом и масним словима, тако да студент може да се концентрише на оно што чини срж науке о лековима и отровима.

Књигу треба читати целовито, од почетка до краја, а за-тим се током учења враћати на поједине делове, како би се бо-ље запамтиле одговарајуће чињенице. Циљ приликом учења фармакологије и токсикологије и не треба да буде меморисање што више имена лекова, већ сагледавање свих терапијских мо-гућности које нам стоје на располагању. Пре употребе било ког лека на пацијенту, лекар је обавезан да провери детаљне податке о начину његове примене у монографији тог лека, тј. са-жетку карактеристика лека, који се издају сабрани за све лекове у одговарајућим компендијумима или на веб страницама агенција за лекове. Дакле, из ове књиге треба разумети основне принципе, који ће касније омогућити употребу детаљних информација у пракси.

Приручник је књига двојаке намене: студентима треба да омогући лакше савладавање најважнијих чињеница, а лека-рима ће бити користан подсетник за оријентацију у шуми пода-така о лековима са којом се суочавају.

проф. др Слободан М. Јанковић

УПОЗОРЕЊЕ!

Све дозе лекова које су наведене у тексту односе се на одраслу особу тежине око 70 килограма, уколико није другачије наглашено. Аутор је учинио максималан напор да све изнете чињенице у овој књизи буду тачне, али се он унапред одриче одговорности за последице настале због употребе тих чињеница у било које сврхе. Сазнања у фармакологији се мењају и допуњују великом брзином, тако да ће већ у време изласка из штампе неке од чињеница из ове књиге бити превазиђене; зато се у лечењу пацијената морају користити увек најсвежија сазнања која налазимо у научним часописима и редовно допуњаваним сажецима карактеристика лекова.

ОПШТА ФАРМАКОЛОГИЈА

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакологија је наука која проучава интеракције хемијских супстанци са живим организмом. Сачињавају је два велика дела: фармакодинамика и фармакокинетика. **Фармако-динамика** проучава дејства лека на организам, а **фармакоки-нетика** судбину лека у организму (апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и излучивање). **Токсикологија** је наука о токсич-ним материјама, њиховом дејству на организам и лечењу отрованих. **Фармакотерапија** је примењена наука о рацио-налној примени лекова у терапији.

Лек је свака супстанца која унета у организам доводи до побољшања или излечења болести, спречава је или помаже у дијагностици болести. Отров је супстанца која унета у орга-низам у релативно малој дози изазива његово оштећење или смрт. Граница између отрова и лека је некада врло нејасна: једна иста супстанца може бити и лек и отров, зависно од употребљене дозе. На пример, кардиотонички гликозиди су у терапијским дозама врло ефикасни лекови који могу много да помогну код срчане инсуфицијенције; али ако им се доза повећа само неколико пута, могу довести до поремећаја ритма срца, па чак и смрти. Чак и обична **вода** може бити отров: описани су случајеви *психогене полидипсије*, када су особе за неколико сати попиле 6-7 литара воде, после чега су настали едем плућа и мозга, са смртним исходом. Нејасну границу између лека и отрова је уочио још Парацелзус, лекар из 16. века, рекавши: "Све супстанције су отрови, нема ни једне која то није. Само од **дозе** зависи да ли ће нешто бити лек или отров".

Највећи број лекова делује тако што се у организму везује за специфично место које називамо ***рецептор***. Рецептор је увек макромолекул, најчешће протеин, за кога се у физиолошким условима везује нека природна, ендогена супстанца, изазивајући промене у облику рецептора (тзв. конформационе промене). Такву супстанцу називамо ***ендогени лиганд***. Про-мене облика рецептора изазване везивањем ендогеног лиганда најчешће започињу низ реакција у ћелијама на којима или у којима се рецептор налази, које резултују одређеним ефектом ендогене супстанце. Рецептор је заправо везивањем лиганда прешао у активирано стање. Лекови који се везују за рецепторе су по хемијској грађи слични ендогеним лигандима. Ако лек изазива промене облика рецептора сличне променама које настају после везивања ендогеног лиганда (тј. рецептор пређе у активно стање), такав лек

називамо **агонистом**. Ако пак лек после везивања за рецептор не изазове никакве промене облика (тј. рецептор остаје у инактивном стању), већ само омета везивање (а тиме и дејство) ендогеног лиганда, такав лек називамо **антагонистом**. На пример, ендогени лиганд мускаринских рецептора у парасимпатичком нервном систему је ацетилхолин; он мускарински рецептор преводи у активно стање, и изазива одређене ефекте. Исти ефекат као ацетилхолин има алкалоид мускарин, активни принцип отровних печурака из рода Inocybe, тако да га називамо *агонистом* мускаринских рецептора. С друге стране, атропин, активни принцип веле-биља, се везује за мускаринске рецепторе и задржава их у инактивном стању, па се назива *антагонистом* мускаринских рецептора.

Агонисти и антагонисти се могу везивати за **исто** место на рецептору за које се везује и ендогени лиганд, и тада говоримо о ***ортостеричком*** везивању и евентуалној интеракцији између ендогеног лиганда, агонисте или антагонисте. Ако се лек веже за неко **друго место** на рецептору у односу на оно за које се везује ендогени лиганд, и ако услед везивања доведе до појачања или слабљења дејства ендогеног лиганда, тада говоримо о ***алостеричком*** везивању и модификацији ефекта ендогеног лиганда.

> У погледу активности, рецептори се могу сврстати у две врсте: рецепторе који су неактивни док се за њих не веже ендогени лиганд, и рецепторе који су активни када за њих није везан ендогени лиганд.

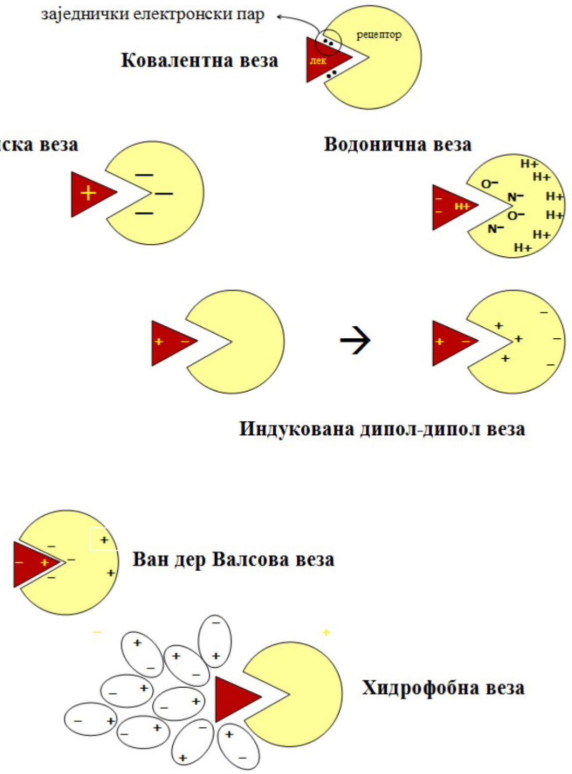
Неки рецептори су и без ендогеног лиганда у активираном стању, тј. конституционално су активни. Ендогени лиганд такве рецепторе инактивира, тј. изазива конформациону промену у њима која им прекида активност. Лекове који се везују за такве рецепторе, и који као и ендогени лиганди изазивају конформациону промену која рецептор преводи у инактивно стање, називамо **инверзним агонистима**. Пример конституционално активних рецептора су рецептори за мелано-стимулирајући хормон, тип $МЦ_4$, који смањују осећај глади. Њихов ендогени лиганд, тзв. агути-сродан пептид, делује као *инверзни агонист*, тј. рецептор преводи у инактивно стање, чиме се осећај глади повећава.

Постоји један мањи број лекова који не делују рецепторским механизмом, већ на друге начине. На пример, осмотски диуретик манитол потпомаже излучивање воде из организма јер ствара високу осмоларност примарног урина и тиме спречава реапсорпцију воде. Такви су и антациди, лекови који као слабе базе директно неутралишу хлороводоничну киселину у желуцу после оралног уношења. Ипак, везивање за рецептор остаје далеко

најраспрострањенији механизам дејства лекова.

ВЕЗЕ ЛЕКА СА РЕЦЕПТОРОМ

Лек се за рецептор може везати на различите начине (слика 1). Не тако чест начин представља ***ковалентно*** везивање лека за рецептор, када два атома деле пар електрона. Кова-лентне везе су изузетно јаке, богате енергијом, тако да их је тешко раскинути. Зато рецептор најчешће бива иреверзибилно измењен, и дејство лека престаје тек када се синтетишу нови рецептори. На овај начин делују алкилирајући цитостатици.



Слика 1. Везе лека са рецептором.

На крају, лек и рецептор који су јако хидрофобни могу доћи у контакт јер их диполи воде истискују из себе. Тај ефекат називамо ***хидрофобном везом***.

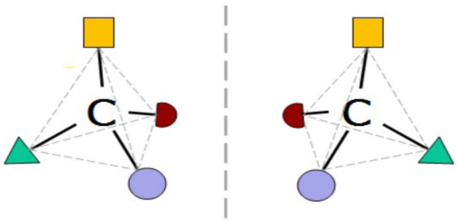
У везивању лека за рецептор, често улогу игра више врста веза. Лек обично бива *привучен* до рецептора јонским везама, које делују на највећем

растојању. Када се приближи рецеп-тору, ако његова тродимензионална структура одговара тродимензионалној структури места за везивање на рецептору, лек прилази довољно близу да се успоставе Ван дер Валсове везе, и да рецептор буде активиран или инактивиран.

ОПТИЧКА ИЗОМЕРИЈА

Ако лек у свом молекулу има угљеников атом који је везан за 4 различите групе, онда он може постојати у два изомерна облика који се у погледу хемијске грађе међусобно разликују само по просторном распореду група везаних за тај тзв. асиметрични угљеников атом (слика 2). Међутим, ова два облика се међусобно јако разликују по фармаколошком дејству. Само један од њих ће просторно одговарати месту везивања на рецептору, тј. само један од њих ће се везати за рецептор. Ови изомери се зову стерео или оптички изомери јер се показало да ротирају раван поларизоване светлости у супротним смеро-вима. Један од изомера се означава као Л – изомер, а други као Д – изомер. Већина лекова који поседују оптичку изомерију се може добити само као еквимоларна мешавина оба изомера. Такве мешавине називамо рацемати. Њихова примена је понекад скопчана са тешкоћама јер изомери могу имати и потпуно супротна дејства.

Класичан пример оптичких изомера су антималарик **хинин** и антиаритмик **хинидин**. Ова два једињења имају исту структурну формулу, али се разликују по просторном распо-реду група везаних за два асиметрична угљеникова атома, тј. за два хирална центра. Пошто разлике постоје на два хирална центра, они се називају *диастереоизомери*.



Слика 2. Оптичка изомерија

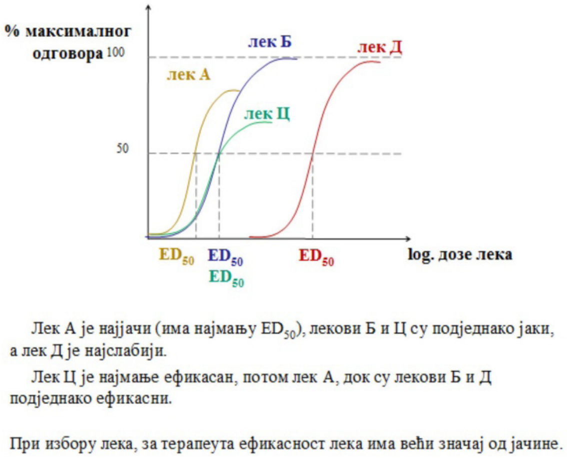
ИНТЕРАКЦИЈА ЛЕКА И РЕЦЕПТОРА

Везивање лека за рецептор је углавном реверзибилна реакција која подлеже закону активних маса. Наиме, лек и ре-цептор увек теже да постигну равнотежно стање у коме ће брзина везивања лека за рецептор бити једнака брзини разградње комплекса лек-рецептор.

Одговор организма на лек може бити **постепен** (повећавањем дозе лека добијамо све већи и већи одговор, све док се не постигне максимални одговор или "плато") или по принципу **"све или ништа"**. Пример постепеног одговора је све веће и веће снижење крвног притиска, кад дајемо растуће дозе неког антихипертензива. Пример одговора по принципу "све или ништа" је дејство антиепилептика: лек или спречи појаву напада, или је не спречи.

Уобичајено је да се у графичком приказу постепеног (градираног) одговора концентрација лека представи на логаритамској скали. Оваква теоретска зависност одговора организма или неког његовог дела од концентрације слободног лека у близини рецептора је много пута потврђена експеримен-тално. Уз логаритамску скалу концентрација, добијамо сиг-моидне криве одговора, које називамо криве доза-одговор.

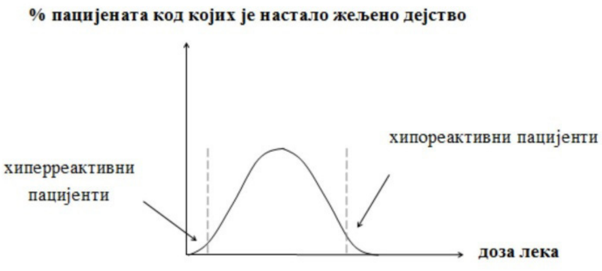
Ако упоредимо криве доза-одговор за неколико лекова на истом експерименталном систему (нпр. на неком изолованом органу), можемо упоредити афинитет тих лекова за рецептор на који делују и њихову унутрашњу активност. ***Афинитет*** неког лека према рецептору је мера вероватноће да ће се тај лек везати за рецептор. Афинитет је утолико већи, уколико је крива доза-одговор више померена у лево, тј. уколико се ефекат може постићи мањим дозама лека. С друге стране, само везивање лека за рецептор не значи и да ће он изазвати промене у рецептору, а тиме и у ћелији, тј. не значи да ће лек имати и ***унутрашњу активност***. Њу меримо величином максималног ефекта који се може постићи датим леком. На следећој слици лек А има већи афинитет за рецепторе од лека Б, али је зато унутрашња активност лека Б знатно већа. Ако ефекте лека меримо *ин виво*, на целом организму, онда уместо о афинитету говоримо о јачини дејства лека, а уместо о унутрашњој активности, говоримо о ефикасности лека. Ове величине нису једнозначно повезане, јер када лекове примењујемо на цео организам, апсорпција, метаболизам и излучивање лека такође утичу на крајњи ефекат лека. У пракси, највећи значај има ***ефикасност*** лека јер од ње највише зависи успех у лечењу болесника. Веома ретко је јачина дејства неког лека толико мала да то отежава практичну примену лека.



Слика 3. Криве концентрација-одговор за лекове која делују на исти рецептор, а разликују се по афинитету и унутрашњој активности.

Ефекат лекова који делују по принципу "све или ништа" се такође може графички приказати, помоћу тзв. квантне криве доза-одговор. Ако на икс-оси наносимо логаритам дозе лека, а на ипсилон-оси проценат пацијената који одговоре на одређену дозу, добићемо сигмоидну криву. Са такве криве можемо одредити **дозу лека при којој ће 50% пацијената одговорити на лек**. Таква доза се назива "ефикасна доза 50%" (ED_{50}).

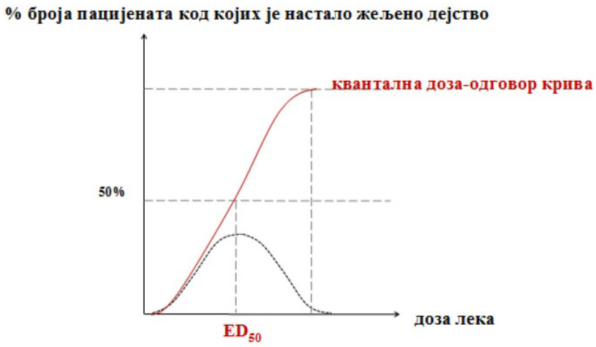
Понекад је одговор организма на лек типа "или...или..." ("све или ништа"), нпр. лек или прекида или не прекида конвулзивни напад .Тада се не може говорити о 50% жељеног дејства, већ о броју (проценту) **пацијената** код којих је настало жељено дејство.



Слика 4. Гаусова нормална крива варијација

Сабирањем одговора за сваку дозу формира се квантална доза-одговор крива. ED50 је у том случају доза лека која код 50% **пацијента** изазива

жељено дејство:



На сличан начин одређују се средња токсична доза и средња летална доза (TD50 и LD50).

Слика 5. Квантални однос дозе и ефекта лека

ИНТЕРАКЦИЈЕ ИЗМЕЂУ ЛЕКОВА

Два лека која истовремено примењујемо могу утицати је-дан на другог тако да се њихово укупно дејство смањује или повећава. Тај утицај једног лека на други се може одиграти током њихове апсорпције, дистрибуције, метаболизма или излучивања, када говоримо о **фармакокинетским интеракци-јама**, или на самом месту њиховог деловања на циљно ткиво или орган (тада говоримо о **фармакодинамским** интеракци-јама). Ако два лека заједно делују тако да им се укупно дејство не смањује или се повећава, онда такве лекове зовемо синергисти. **Синергизам** може бити ***адитиван*** (када је укупно дејство оба лека једнако простом збиру дејстава оба лека за-себно) или ***потенцирајући*** (када је укупно дејство оба лека веће од простог збира дејстава оба лека засебно). Адитивно се понашају нестероидни антиинфламаторни лекови, док потен-цирајући синергизам показује нпр. комбинација два хемиотера-пеутика, сулфаметоксазола и триметоприма.

С друге стране, ако два лека заједно делују тако да им је укупни ефекат мањи од збира њихових појединачних ефеката, кажемо да се ради о **антагонизму** (обратите пажњу: овде се ради о антагонизму *између два лека*, а не о антагонистичком дејству лека на рецептор, о чему је било речи у претходном поглављу). Антагонизам може бити ***хемијске природе***, када се два лека хемијски везују један за другог и тако се инактивирају. Пример

за то јесу пеницилин и гентамицин које никада не смемо применити у истој бризгалици. Лекови могу антагони-зовати дејство једни другима у свим фазама њиховог кретања у организму: у току апсорпције, дистрибуције, метаболизма и излучивања, смањујући расположиву количину лека у близини рецептора. Пример интеракције два лека у току *апсорпције* је истовремена орална примена доксициклина (тетрациклински антибиотик) и гвожђе-сулфата; гвожђе се везује за докси-циклин, и настаје комплекс који се не може апсорбовати из лумена црева у крвоток. У току *дистрибуције* потенцијално место на коме лекови могу утицати једни на друге су протеини плазме, пре свега албумини. Пошто се један број лекова у високом проценту везује за албумине, ако се истовремено примене, могу ометати везивање једни другима, и повисити концентрацију слободне фракције лека у плазми. Међутим, пораст слободне фракције неког лека у плазми прати и убрзање његовог метаболизма, јер у већој мери улази у хепатоците, тако да крајњи резултат интеракције на албуминима неће бити повећање ефекта лека, тј. ове интеракције немају клинички значај. Пример интеракције лека у току *метаболизма* је пове-ћање концентрације антиепилептика карбамазепина у крви када се примењује истовремено са кларитромицином или еритромицином, антибиотицима који инхибирају цитохром CYP 3A4 и тиме ометају метаболизам карбамазепина. У току *излучивања* лекова познат пример интеракције са клиничким значајем је пораст концентрације кардиотоника дигоксина у крви који настаје због блокаде тубуларне секреције овог лека антиаритмиком амјодароном.

Лекови могу деловати на исти орган у супротном смеру. На пример, адренергички лекови дилатирају бронхијално стабло док холинергички лекови доводе до бронхокон-стрикције. Такви лекови су ***физиолошки антагонисти***. Ако се лекови везују за исти рецептор и за исто место на рецептору, па један од њих поседује унутрашњу активност а други не, већ само може да омете везивање првог за рецептор, онда кажемо да се ради о ***фармаколошком антагонизму***. Први лек, који поседује унутрашњу активност, назива се агониста, а други, који је нема, антагониста.

Ако се антагониста за рецептор веже нековалентним ве-зама, онда повећавајући концентрацију агонисте можемо анта-гонисту истиснути са рецептора и поново постићи исти ефекат са агонистом. Такав антагонизам називамо ***компетитивни*** или ***реверзибилни антагонизам***. У такву врсту антагонизма сту-пају на пример хоматропин, који блокира мускаринске рецеп-торе, и пилокарпин, који их активира.

С друге стране, ако се антагониста за рецептор веже ковалентним везама, без обзира колико повећавамо концентрацију агонисте не можемо

постићи исти ефекат као пре примене антагонисте. Разлог за то је чињеница да су они рецептори за које се везао антагониста иреверзибилно измењени и избачени из функције. Такав антагонизам називамо ***некомпетитивни*** или ***иреверзибилни антагонизам***. Најпозна-тији примери лекова који иреверзибилно блокирају рецепторе су феноксибензамин (блокатор алфа рецептора) и блокатори протонске пумпе (омепразол, пантопразол и други).

Постоје лекови који поседују унутрашњу активност после везивања за рецептор (значи изазивају неки ефекат), али је она знатно мања од унутрашње активности других лекова који се везују за исти рецептор. Такве лекове називамо ***парцијални агонисти***. Ако их применимо заједно са лековима који имају пуну унутрашњу активност (***пуни агонисти***), онда ће пар-цијални агонисти умањити ефекат пуних агониста јер ће заузети један број рецептора а изазваће мањи ефекат него пуни агонисти. Зато парцијалне агонисте често називамо и парци-јалним антагонистима. Пример парцијалног агонисте је налор-фин. Ако се примени сам, он поседује слаб аналгетички ефекат, али ако се примени заједно са морфином (пуним агонистом), он ће умањити ефекат морфина и понашати се као парцијални антагониста.

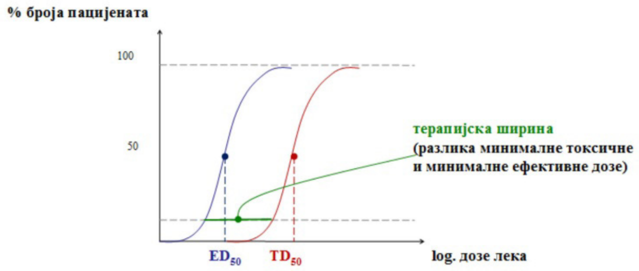
ТЕРАПИЈСКА ШИРИНА И ТЕРАПИЈСКИ ИНДЕКС

Селективност лека је особина лека да делује само на једном месту у организму, а да не утиче на функцију осталих ткива и органа. На жалост, ни један лек није апсолутно селективан, већ мање или више делује и на друга места у организму. Често су та друга дејства неповољна по организам, па их називамо ***нежељена дејства***. Ако она подразумевају значајно оштећење ткива организма и ако настају када се лек примени у дозама *већим од препоручених*, називамо их ***токсична дејства***. Распон између минималне дозе лека која изазива повољни ефекат у организму и минималне дозе лека која изазива токсични ефекат називамо ***терапијска ширина лека***. Лек је утолико погоднији за примену уколико му је терапијска ширина већа.

Друга мера селективности дејства лека је ***терапијски индекс***. То је однос дозе лека која код 50% болесника изазива токсични ефекат (TD_{50}) и дозе лека која код 50% болесника изазива жељени ефекат (ED_{50}). Математички израз за терапиј-ски индекс (TI) је:

$$TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

(ED_{50}) и (TD_{50}) можемо лако одредити помоћу кривих доза-одговор, ако на апсциси очитамо концентрације лека које доводе до жељених тј. токсичних ефеката код 50% болесника, као што се види на слици.



Терапијска ширина је бољи показатељ безбедности (примене) лека од терапијског индекса.

Слика 6. Терапијски индекс и терапијска ширина

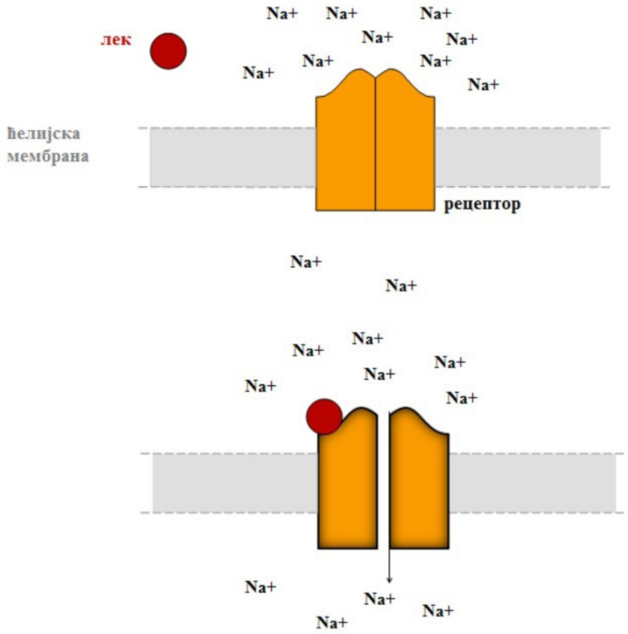
Уколико лек има већи терапијски индекс (слично као кад је у питању терапијска ширина), његова примена је једно-ставнија и безбеднија. Пошто један лек може имати више неже-љених дејстава, он ће имати и више терапијских индекса: онолико колико нежељених ефеката има. Понекад се тера-пијски индекс за неки од блажих нежељених ефеката назива *протективни индекс* (на пример, однос ED_{50} фенобарбитона за седативно дејство и ED_{50} фенобарбитона за антиконвулзивни ефекат (спречавање настанка конвулзија).

ФАМИЛИЈЕ РЕЦЕПТОРА

Рецептори за већину лекова и ендогених супстанци се могу сврстати у неколико група на основу сличног механизма по коме функционишу. Пошто се сматра да је свака од ових група настала током еволуције од једног заједничког претка - могло би се условно рећи “примитивног рецептора” - називамо их рецепторским фамилијама. За сада знамо за четири велике фамилије, тзв. суперфамилије: ***рецептори јонски канали, рецептори мембрански ензими, рецептори везани за Г-протеине и интрацелуларни рецептори***.

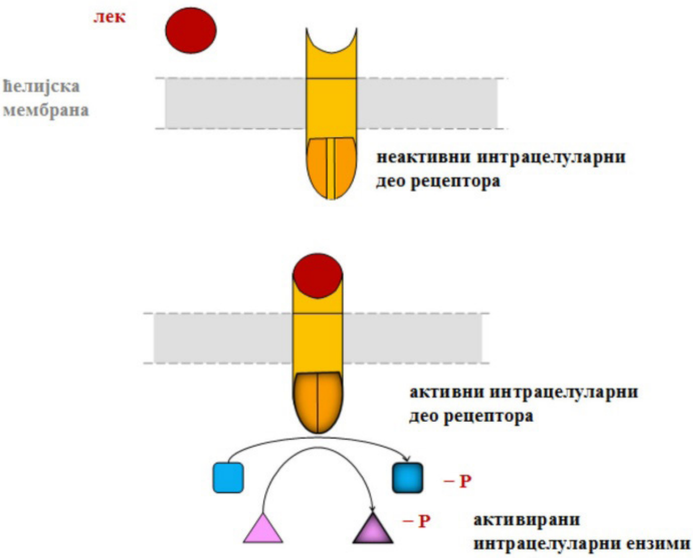
Рецептори који представљају јонске канале налазе се у мембрани ћелије и у стању мировања су затворени. Када се агонист (лек или нека ендогена супстанца) веже за овакав рецептор, долази до конформационих промена у њему и настаје отвор (канал) кроз који могу да прођу јони. Пошто

се са обе стране мембране јони налазе у различитим концентрацијама, они сада пролазе кроз канал са места веће на место мање концентрације. Зависно од врсте јона, последица оваквог кре-тања ће бити деполаризација или хиперполаризација мембране ћелије. Најпознатији рецептори јонски канали су никотински рецептори (канали за јоне натријума) и рецептори за ексцита-торне (аспартат, глутамат) и инхибиторне (гама-аминобутерна киселина-GABA) аминокиселине. Време протекло од момента везивања лека за овакве рецепторе до појаве ефекта се мери милисекундама.



Слика 7. Рецептори јонски канали

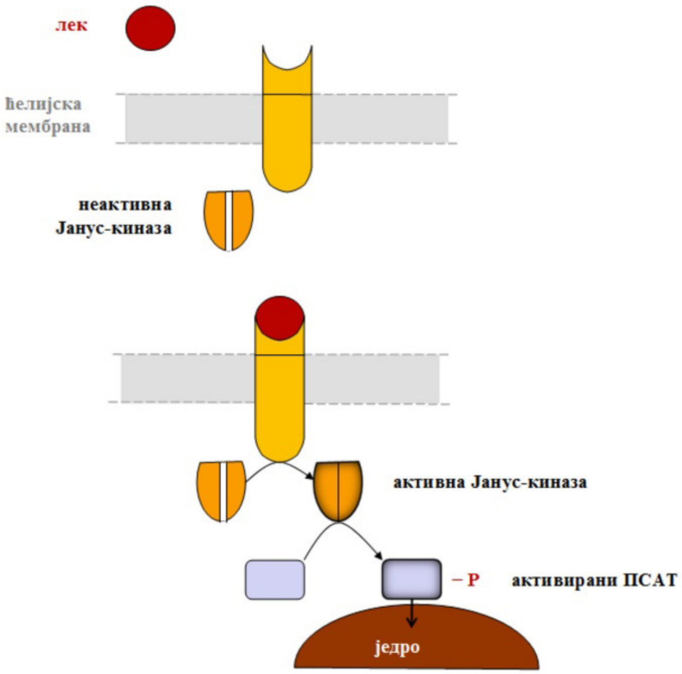
Друга суперфамилија рецептора се такође налази у мембранама ћелија, функционишући као **мембрански ензим.** Рецептор премошћава липидни слој мембране, тако да поседује два функционална дела: један са спољашње стране мембране за који се везују лекови (или ендогене супстанце) и други са унутрашње стране који функционише као ензим. У мировању ензимски део рецептора је неактиван; међутим, после везивања лека за спољашњи део рецептора активира се и катализује одређену биохемијску реакцију. Рецептор за хормон инсулин спада у ову групу. Његов ензимски део се понаша као тирозин-киназа, тј. фосфорилише амонокиселину тирозин у интрацелу-ларним ензимима, доводећи до њихове активације. Време које прође од везивања лека за рецептор до појаве ефекта се мери минутима.



Слика 8. Рецептори трансмембрански ензими

Једна подврста рецептора трансмембранских ензима су рецептори за цитокине (хормон раста, еритропоетин, интерферони и други). Код њих део рецептора са унутрашње стране мембране није ензим, али је у блиском контакту са ензимом; најчешће је тај ензим тирозин киназа, из породице такозваних "Јанус-киназа", која постаје активна када рецептор утиче на њу. Ова тирозин киназа фосфорилише једну групу протеина која се назива "преносиоци сигнала и активатори транскрипције" (PSAT). PSAT после фосфорилације одлази у једро и тамо регулише транскрипцију одређених гена.

Рецептори везани за Г-протеине су веома бројни. Ту спадају: адренергички α и β рецептори, мускарински рецеп-тори, допамински рецептори и многи други. Они се структурно карактеришу тиме што њихов пептидни ланац седам пута пролази с краја на крај ћелијске мембране.

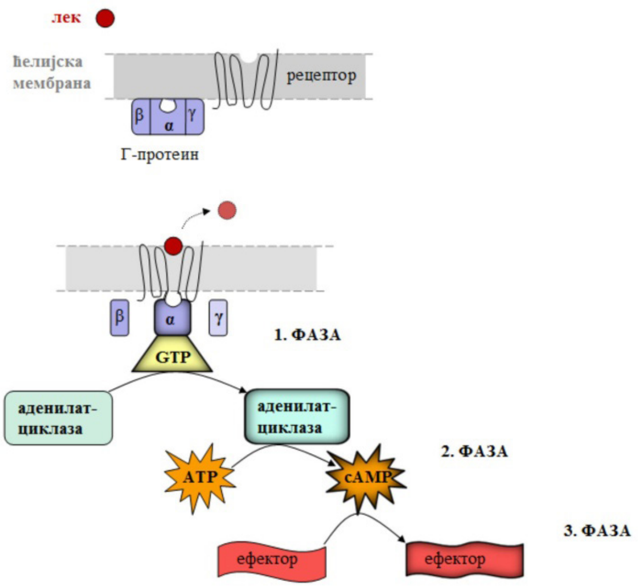


Слика 9. Рецептори за цитокине.

Лекови или ендогене супстанце (зовемо их још и ендогени лиганди) се везују за део рецептора са спољашње стране мембране и изазивају конформационе промене тако да се активира интраћелијски део. Тако активиран интраћелиски део рецептора ступа у интеракцију са Г-протеином. Г-протеини се налазе са унутрашње стране мембране и састоје се од три подјединице, α, β и γ. Називају се Г-протеинима зато што после интеракције са интраћелијским делом рецептора везују гуанозин-трифосфат (GTP) за α подјединицу, док β и γ подјединица дисосују. Овако активирана α подјединица може имати различите функције унутар ћелије, зависно од врсте Г-протеина. Код неких Г-протеина она стимулише, а код неких инхибира ензим аденилат-циклазу који иначе ствара циклични аденозин-монофосфат (cAMP), важан интраћелијски секун-дарни гласник. Код треће групе Г-протеина α подјединица активира ензим фосфолипазу C који од мембранског фосфоли-пида фосфатидил-инозитола ствара два секундарна интраће-лијска гласника: диацил-глицерол и инозитол-трифосфат. Сви секундарни гласници даље активирају или инхибирају разне интраћелијске функционалне протеине што у крајњем доводи до реакције ћелије (ако је у питању мишићна ћелија, она се контрахује или релаксира, а ако је у питању ћелија егзокрине или ендокрине жлезде, она

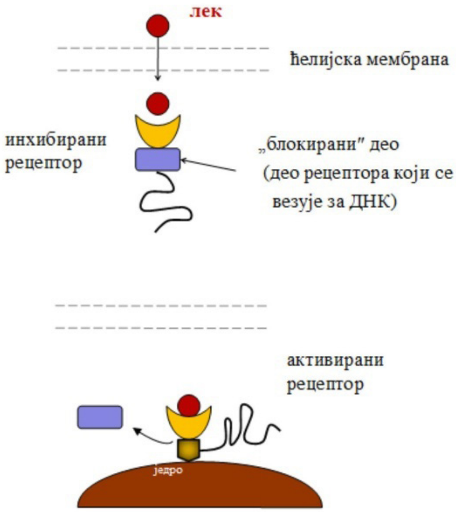
секретује свој производ). Да би испољила свој ефекат, подјединици је потребна енергија. Она је добија разградњом GTP-а на гуанозин-дифосфат (GDP) и фосфорну киселину. После испољеног ефекта, α подјединица се инактивира под дејством GDP-а, поново се везује за β и γ подјединицу и цео Г-протеин прелази у стање мировања које траје до новог везивања лека за рецептор.

Време које прође од везивања лека за рецептор до појаве ефекта се мери секундама.



Слика 10. Рецептори везани за Г-протеине.

За **интраћелијске рецепторе** (неки од њих су у цитоплазми а неки у једру) могу да се вежу само супстанце које су липосолубилне, тј. које могу слободно да дифундују кроз липидни слој мембране ћелије. То су пре свега стероидни хор-мони (гликокортикоиди, естрогени, андрогени, прогестерон), хормони тироидее и липосолубилни витамини А и Д. Везивање ових супстанци за рецептор доводи до стварања комплекса лек-рецептор који регулише експресију гена: повећава транскрип-цију једних, а смањује транскрипцију других гена. Крајњи резултат је повећана синтеза ензима и других функционалних протеина ћелије. Пошто за синтезу протеина треба времена, ови лекови испољавају своје дејство клинички тек после латентног периода (први ефекти се виде после једног часа, а пун ефекат тек после 24 часа).



Слика 11. Интраћелијски рецептори

СЕКУНДАРНИ ГЛАСНИЦИ

Као што је већ поменуто у претходном поглављу, акти-вација рецептора леком доводи до стварања сигналних молеку-ла унутар ћелије, који покрећу низ промена у ћелији и доводе у крајњем до ефекта (нпр. до контракције, секреције, итд.). Такве сигналне молекуле називамо секундарни гласници. Најзначај-нији секундарни гласници су циклични аденозин монофосфат (cAMP), калцијум и фосфоинозитиди, и циклични гуанозин монофосфат (cGMP). Секундарни класници омогућавају поја-чање сигнала који је настао везивањем агонисте за рецептор.

Циклични аденозин монофосфат (cAMP) настаје из аде-нозин трифосфата (ATP), под дејством аденилат циклазе. цАМП се везује за протеин киназе, које фосфорилишу одгова-рајуће ензиме у ћелији, и тако их активирају. У зависности од врсте ензима који се налазе у ћелији, доћи ће до одређене врсте ефекта. На пример, у срцу пораст количине cAMP-a доводи до појачања снаге контракције миокарда. Деловање cAMP-a се прекида његовом разградњом, под утицајем ензима фосфо-диестеразе.

Неки од рецептора везаних за Г-протеине и рецептора трансмембранских ензима после активације агонистом могу покренути мембрански ензим фосфолипазу Ц. Тај ензим раз-грађује један фосфолипид из мембране ћелије, фосфатидилино-зитол-4,5-бифосфат, на два секундарна гласника: диацилгли-церол и инозитол-1,4,5-трифосфат. Диацилглицерол остаје

у мембрани, и тамо активира други мембрански ензим, протеин киназу C. Инозитол-1,4,5-трифосфат одлази у цитоплазму, и доводи до ослобађања јона калцијума из интраћелијских депоа (ендоплазматски или саркоплазматски ретикулум). Ослобођени кацијум се у цитоплазми везује за протеин калмодулин, и тако настало једињење даље регулише активност протеин киназа у ћелији.

Активност инозитол-1,4,5-трифосфата престаје дефосфо-рилацијом, а диацилглицерол се или укључује назад у фосфо-липиде, или бива сасвим разграђен.

Циклични гуанозин монофосфат функционише као секун-дарни гласник у свега неколико типова ћелија, међу којима су ћелије цревне слузокоже и глатке мишићне ћелије крвних судова. У глатким мишићним ћелијама крвних судова cGMP регулише активност ензима из групе киназа, што у крајњем доводи до ***дефосфорилације лаких ланаца миозина*** и релак-сације ћелије. cGMP настаје под дејством или цитоплазматске гуанилил циклазе, или мембранске гуанилил циклазе. Цито-плазматски ензим активира азот-моноксид (NO), претходно створен у ендотелним ћелијама, под дејством ацетилхолина, хистамина или неких других медијатора. Мембранска гуанилил циклаза је заправо унутрашњи део рецептора трансмембран-ског ензима, који са спољашње стране мембране везује хормон атријални натриуретички пептид (ANP).

Запазите чињеницу да скоро сви секундарни гласници користе у крајњем механизам ***реверзибилне фосфорилације***, како би даље преносили информацију унутар ћелије. По-следњих година се интензивно ради на развоју лекова који могу да инхибирају протеин киназе, и тако спрече фосфорилацију. Један од таквих лекова (иматиниб) се већ више година користи са изузетним успехом у лечењу хроничне мијелоидне леукемије, јер блокира цитоплазматску тирозин киназу у малигним ћелијама, коју иначе активирају фактори раста.

БИОЛОШКА СТАНДАРДИЗАЦИЈА

Неки лекови се не могу произвести у чистој супстанци већ само као препарати у којима није позната тачна количина активне супстанце. Да би се такви лекови могли дозирати (обично су у питању витамини или хормони: витамин Д, инсулин и други), произведени препарати се примењују на експерименталним животињама (или неком другом моделу, нпр. на култури ћелија) и активност им се упоређује са активношћу стандардних препарата. Одређена количина стандарда је означена као

једна интернационална јединица (IJ). Препарат који се тестира садржи онолико интернационал-них јединица активне супстанце колико пута је активнији од једне интернационалне јединице стандарда.

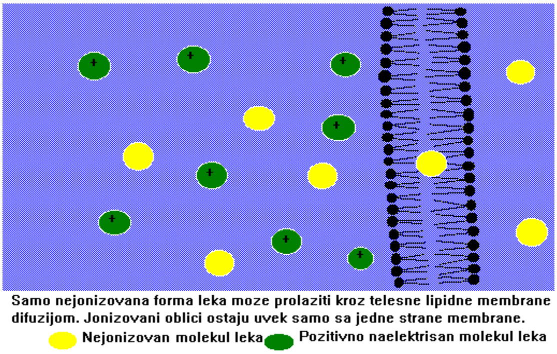
Временом, услед напретка фармацеутске технологије, не-ки препарати који су се раније одмеравали помоћу интернацио-налних јединица су синтетисани или изоловани у чистом облику. Тада се једноставно пређе на одмеравање дозе у тежин-ским јединицама (на пример, 1 интернационална јединица витамина $Д_3$ садржи 0.025 μг чисте супстанце).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Апсорпција и дистрибуција лекова

Апсорпција

Кретање лекова у организму започиње процесом апсор-пције. Апсорпција лека представља процес кретања лека од места примене до крвотока. На том путу једину праву препреку представљају липидне мембране кроз које лек може проћи на један од два најзначајнија начина: дифузијом, под условом да је довољно липофилан, и специфичним транспортом (активним или олакшаним), уз помоћ специфичног носача и уз утрошак енергије. Други начин је знатно ређи, тако да се већина лекова може апсорбовати само ако постану довољно липофилни. Како је већина лекова у хемијском смислу или слаба киселина или слаба база, они ће бити утолико више липофилни уколико су мање јонизовани, тј. мање дисосовани. На степен њихове јонизованости највише утиче pH средине у којој се лекови налазе. Ако је средина више кисела (низак pH), онда ће лекови који су слабе киселине бити углавном нејонизовани, а тиме и липофилни, што значи да ће лако пролазити кроз липидне мембране. Насупрот томе, лекови који су слабе базе ће бити јако јонизовани и врло слабо ће пролазити кроз липидне мембране. Супротно се дешава ако је средина више базна (висок pH): тада ће лекови слабе киселине бити јонизовани, а лекови слабе базе ће бити нејонизовани.



Слика 12. Пролазак лекова кроз липидне мембране

Према томе, pH средине је један од најважнијих фактора који утиче на апсорпцију лекова мењајући њихову јони-зованост, односно липофилност. Утицај pH средине на јони-зованост лекова није линеаран, већ ***сигмоидалан***: **мале** промене pH доводе до **великих** промена јонизованости лекова, а тиме и њихове апсорпције.

Један број лекова пролази кроз мембрану ентероцита специфичним транспортом, користећи протеинске молекуле – транспортере у мембрани. *Суперфамилија транспортних полипептида органских анјона* (енглеска скраћеница је organic anion-transporting polypeptide [OATP]) се налази у мембрани ентероцита, али и у мембранама других ћелија у организму, посебно хепатоцита. Суперфамилија има укупно 11 чланова, који су груписани у 6 фамилија. Најзначајнији транспортери су OATP2B1 и OATP1B, којих има и на ентероцитима и на хепатоцитима. Ови транспортери су значајни и са аспекта интеракција између лекова и лекова и хране. На пример, неки састојци сока од поморанџе и јабуке инхибирају OATP2B1 транспортер у ентероцитима и ометају апсорпцију лекова који га користе, нпр. антихистаминик фексофенадин.

Осим дифузијом или специфичним транспортом, мање количине лека могу проћи кроз липидну мембрану **ендоци-тозом**. На тај начин пролазе углавном лекови чији су молекули протеинске природе. Само лекови са молекуларном тежином испод 100 далтона могу да користе још један начин проласка кроз липидне мембране: **филтрацију**, тј. слободан пролазак кроз поре за воду у мембранама. Таквих лекова има мало (нпр. етанол, уреа), тако да овакав начин проласка кроз мембране нема велики значај.

Апсорпцију лека можемо заобићи ако лек применимо у виду ***интравенске ињекције***. Тада преко игле која је уведена у вену лек директно уносимо у крв. Овакав начин примене лекова омогућава брзо и потпуно

доспевање лека у крв и брз почетак дејства, што је веома важно у ургентним стањима. Међутим, тај начин примене је и веома ризичан: лек морамо давати довољно споро (увек интравенску ињекцију треба давати дуже од два до три минута), иначе концентрација лека у крви може тренутно толико порасти да достигне токсичан ниво. Код лекова који имају дејство на срчани ритам, може доћи до тешких поремећаја ритма и готово тренутне смрти. Интравенска примена лекова носи висок ризик од инфекције стафилококом, вирусом хепатитиса или проузроковачем AIDS-a. Треба увек имати на уму и чињеницу да се емулзије и суспензије лекова не смеју примењивати интравенски због настанка липидне емболије; сем тога, свако ињицирање ваздуха или гаса интравенозно доводи до ваздушне емболије. Један од начина да се смање ризици интравенске ињекције лекова јесте примена лекова у виду ***интравенске инфузије***: лек се раствори у више од 100 ml простог физиолошког раствора и примењује се кап по кап кроз иглу уведену у вену болесника. Тако се обезбеђује постепено доспевање лека у крв и избегава могућност појаве високих, токсичних концентрација лекова. Интравенска инфузија може бити ***континуирана***, када траје без прекида, или ***интермитентна***, када се после истицања одговарајуће дозе, прекида до примене следеће дозе. Брзина интравенске инфузије зависи од **промера интравенског сета** који одређује колико капи има у једном милилитру раствора, и од **броја капи у минути** на који подесимо комору за капање помоћу клеме са точкићем.

Све путеве примене лекова сем оралног и ректалног пута називамо једним именом парентерална примена лекова. Интра-венска примена лекова је један од видова парентералне при-мене. Остали начини парентералне примене лекова су супку-тана ињекција, интрамускуларна ињекција, интратекална и епидурална ињекција, трансдермална примена и примена преко респираторног тракта.

Супкутана и интрамускуларна ињекција лекова пред-стављају примену лека кроз иглу у поткожно односно мишићно ткиво. Са места примене лек мора да се апсорбује да би доспео до крви. Како капилари у поткожном и мишићном ткиву имају велике поре (пропуштају протеинске молекуле до 60.000 D молекуларне масе), сви лекови се апсорбују простом дифу-зијом, без обзира на то да ли су јонизовани или не. Апсорпција првенствено зависи од растворљивости лека и од брзине крвотока у ткиву. Због боље прокрвљености мишићног ткива, лекови се знатно брже апсорбују после интрамускуларне, него после супкутане примене. Овим путевима се могу приме-њивати и јако јонизовани лекови који се иначе уопште не апсорбују из дигестивног тракта. Лекови који јако иритирају

ткиво се не примењују у виду поткожне ињекције, јер могу до-вести до некрозе коже, највероватније због тромбозе крвних судова који из поткожног ткива исхрањују дерм.

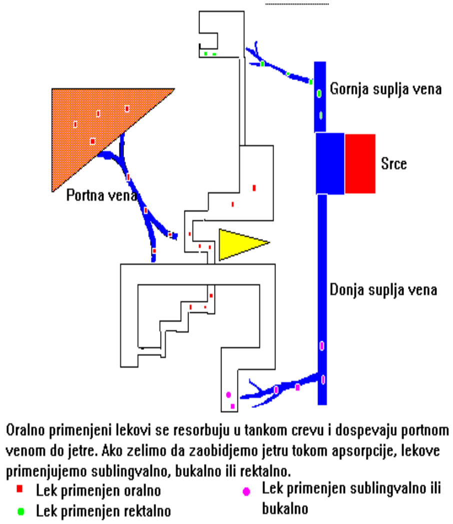
Често се лекови за супкутану или интрамускуларну ињек-цију намерно припреме тако да је апсорпција лека јако успорена, како би се дуго времена (понекад недељама) одржа-вале довољне концентрације лека у крви. То се обично ради или тако да се формирају естри лека са дуголанчаним масним киселинама који се споро разграђују, или се лек стави у медијум који се тешко апсорбује. Такве препарате називамо депо-ињекцијама. Као депо-препарат се израђује и антипсихотик рисперидон; ту је лек затворен у биоразградивим микросферама начињеним од поли (d,l-лактид-ко-гликолида). После ињекције у мишић, рисперидон почиње постепено да се отпушта у крв, како се микросфере разграђују, тако да је лек присутан у крви и до 6 недеља. Применом ињекције на сваке 2 недеље обезбеђују се стабилне концентрације рисперидона у крви, а тиме и терапијски ефекат.

Интратекална примена лека подразумева ињицирање лека у субарахноидални простор, тј. у цереброспиналну теч-ност. ***Епидурална примена лека*** представља ињицирање лека у епидурални простор, тј. споља од тврде можданице. Обе врсте ињекције се примењују у лумбалном пределу, између $Л_3$ и $Л_4$ пршљена. Интратекална примена је некада била доста коришћена за лечење бактеријских менингитиса и енцефа-литиса антибиотицима који слабо продиру у централни нервни систем (пеницилини, аминогликозиди). Међутим, показало се да је таква примена антибиотика скопчана са великом учесталошћу арахноидитиса и епилептичких напада, па се одустало од такве праксе. Данас се ови облици примене лекова (епидурална ињекција) користе доста за лечење јаких болова код малигних обољења, јер се морфин може применити у веома малим дозама, а дејство му траје много дуже него после конвенционалног начина примене.

Трансдермално можемо примењивати само лекове који су јако липосолубилни, јер епидермис можемо посматрати као вишеструку липидну мембрану. Лек се раствори у одговарају-ћем медијуму и уз помоћ адхезивне траке доведе у контакт са кожом. Апсорпција лека је спора, тако да се у крви дуго одржа-вају високе концентрације лека. Још је важније да се оваквом применом избегава да лек одмах прође кроз јетру, чиме се продужава живот у крви оних лекова који се веома брзо у њој метаболишу. Данас се на овај начин најчешће примењују нитроглицерол, органски нитрат са повољним дејством на ангину пекторис, и фентанил, опиоидни аналгетик за лечење бола код пацијената са карциномом.

Лекове можемо примењивати и ***преко респираторног тракта***. Најчешће се тако користе бета-адренергички агонисти због свог локалног дејства у лечењу напада астме (релаксирају бронхијалну мускулатуру). Анестетичке гасове и паре примењујемо такође преко респираторног тракта, али због њиховог дејства на централни нервни систем. Овај пут примене је веома брз и ефикасан (површина алвеоларне мембране плућа износи чак око 70m^2, а њена дебљина свега 0.2 микрометра), али га је тешко контролисати, па је скопчан са опасношћу од предозирања.

Далеко најчешћи начин примене лекова остаје ***орална примена***. Она је најједноставнија и најлакша за болесника - потребно је само да прогута лек. Орална примена је и најси-гурнија, јер је апсорпција лека у поређењу са другим начинима примене знатно спорија, тако да лек ретко достиже високо-токсичне концентрације у крви. У желуцу се лекови практично не апсорбују изузев: (1) малих количина лекова који су слабе киселине (нпр. ацетилсалицилна киселина, парацетамол, аскор-бинска киселина и др) и (2) алкохола. Желудац се међутим може понашати као **"отпад"** лекова слабих база, чак иако се они примењују парентерално. Лекови слабе базе су у крви већим делом недисосовани, па лако дифундују из крви, кроз зид желуца, у његов лумен. Због велике киселости желудачног сока, молекули лека који су доспели у лумен желуца дисосују, и тако постају поларни, тј. не могу се више вратити кроз зид желуца назад у крв (то се популарно назива и "хватање јона у замку"). Тиме један део лека слабе базе бива повучен из системске циркулације у лумен желуца, па слаби укупан ефекат лека на циљном ткиву.



Слика 13. Апсорпција из гастроинтестиналног тракта

Највећи део апсорпције лекова се одвија у танком цреву, које се одликује веома великом апсорпционом површином и одличном прокрвљеношћу (лекови се апсорбују пре свега у прва 1-2 метра јејунума). Епител црева се понаша као липидна мембрана кроз коју лекови пролазе или дифузијом (ако су довољно липофилни) или активним транспортом (ако поседују специфичног преносиоца). На апсорпцију лекова из дигестив-ног тракта утичу многи фактори. Прво, брзина пражњења желуца одређује брзину којом ће лек доспети на место апсорпције, тј. у танко црево. Лек узет пре јела брзо доспева у танко црево, већ после 10 до 15 минута. Али, ако се узме после оброка, цела количина лека ће доспети у танко црево тек када се желудац потпуно испразни, што значи после 3 до 5 часова. Друго, брзина перисталтике танког црева може имати значајног утицаја на апсорпцију. Ако је брзина превелика (као код свих облика дијареје) лек ће доспети у дебело црево пре но што се изврши значајнија апсорпција. Треће, храна коју болесник узима за време примене лека може значајно утицати на апсорпцију. На пример, ако за време примене тетрациклина болесник узима млечне производе, добар део тетрациклина ће са калцијумом из млека изградити нерастворљиве комплексе који ће бити елиминисани столицом. На тај начин ће апсорпција тетрациклина бити значајно смањена.

Понекада пацијенти теже подносе лек који узимају оралним путем, и осећају мучнину, што их може навести да одустану од даљег узимања лека. То се дешава посебно често код лекова који делују надражајно на слузокожу желуца, нпр. препарати гвожђа, тетрациклини, блокатори преузимања серотонина. У таквој ситуацији, пацијентима треба саветовати да покушају са узимањем лека у току оброка, или, уколико се лек даје само у једној дневној дози, да лек узимају непосредно пре одласка у постељу.

На апсорпцију лекова у танком цреву утичу још два по-себна процеса. Пошто лекови приликом апсорпције заправо пролазе ***кроз*** епителне ћелије, на њих делују и механизми детоксикације којима ове ћелије располажу.

Први механизам детоксикације је метаболизам лекова у ендоплазматском ретикулуму епителних ћелија, на цитохрому P450. До сада су у епителним ћелијама танког црева откривене изоформе **3A4, 3A5, 2C9 и 2C19** овог цитохрома, које могу инактивирати велики део лека који се апсорбује, и тако спречити његов улазак у крв. На пример, због ових ензима у епителним ћелијама, свега 20% оралним путем примењеног имуносупресива циклоспорина доспева до крви непромењено. *Други механизам* који отежава апсорпцију лекова у танком цреву су пумпе (транспортери) на луминалној мембрани епителних ћелија, који лек који

је ушао у ћелију избацују назад у лумен. Најзначајнија од ових пумпи је **гликопротеин P**. Интересантно је да постоји велики број лекова, који су истовремено супстрати за цитохром 3A4 и гликопротеин P, па им је тако по два основа отежана апсорпција у танком цреву.

Сви лекови који се апсорбују у дигестивном тракту доспевају путем порталног крвотока прво до јетре. Ако се лек у јетри екстензивно метаболише, онда ће до системске циркулације доспети само мали проценат унете количине. За такве лекове кажемо да се *метаболишу при првом пролазу кроз јетру*. Најпознатији пример таквих лекова јесу органски нитрати, код којих је метаболизам тако брз да је орални пут примене могућ само ако удесетостручимо дозу лека.

Једино ако се лек примени интравенски, цела доза доспева до системске циркулације. Код свих осталих начина примене само део дозе лека доспе до системске циркулације (то је посебно изражено код оралне примене, где добар део дозе не буде апсорбован или се разгради при првом проласку кроз јетру). **Биоискористљивост** лека представља фракцију (или проценат) лека која доспе до системске циркулације. На пример, биоискористљивост опиоидног аналгетика морфина је око 25%, што значи да ће од 40 mg оралне дозе овог лека само 25%, тј. 10 mg доспети до системске циркулације одакле може да пређе у централни нервни систем и испољи своје дејство. Биоискористљивост лека одређујемо тако што лек применимо и орално и интравенски; затим меримо концентрације лека у серуму на сваки сат по примени лека, и формирамо криве серумска концентрација лека/време за оба начина примене (у координатном систему где се на икс-оси наноси време протекло од примене лека, а на ипсилон-оси концентрација лека у серуму). Када израчунамо површину испод криве серумска концентрација лека/време после оралне примене и површину испод криве серумска концентрација лека/време после интравенске примене, и поделимо једну са другом (ПИК орално/ПИК интравенски), добијамо тзв. ***апсолутну биоиско-ристљивост*** лека. *Релативна* биоискористиљивост се израчунава када упоређујемо два различита лековита препарата са истом активном супстанцом, после истог пута примене – оралног.

Да би избегли ефекат првог проласка кроз јетру, многе лекове примењујемо сублингвално, букално или ректално (слика 7). ***Сублингвално*** примењујемо лекове тако што посебно припремљену таблету коју називамо лингвалета болесник стави испод језика и сачека да се растопи у устима. ***Букална примена*** се врши по истом принципу, само се букалета стави у сулкус између десни и слузокоже образа. У оба случаја ресорпција лека је веома брза и заобилази се јетра, јер лекови преко си-стема горње

шупље вене доспевају директно у системску циркулацију. Међутим, услов за овакву примену је ***висока липосолубилност*** лека. Органски нитрати се најчешће приме-њују на овај начин за лечење напада ангине пекторис.

Ректалном применом такође можемо заобићи јетру. Лек примењен у облику супозиторијума ће се апсорбовати у доње две трећине ректума. Како се доње и средње хемороидалне вене које одводе крв из доње две трећине ректума уливају директно у систем доње шупље вене, лек неће морати да одмах прође кроз јетрену циркулацију. Такође, ректално примењујемо лекове који иритативно делују на слузокожу желуца код болесника који већ имају неко обољење желуца (гастритис, улкус); ако болесници не могу да узимају лекове орално због дуготрајног повраћања, ректална примена такође остаје као алтернатива. Пример ректалне примене лекова је коришћење супозиторијума са парацетамолом, код деце које имају високу температуру праћену повраћањем.

Нови системи за примену лекова

У последње време је много учињено на развоју нових система за примену лекова који омогућавају већу контролу над концентрацијама лека у крви после апсорпције у погледу висине и трајања. Неки од тих система су наведени у тексту који следи. ***Систем са перлицама*** се користи за оралну примену лека. У капсули се налазе бројне перлице од инертног материјала (обично полистирен, тј. материјал од кога се прави стиропор) које су обложене слојем лека. Када се перлице ослободе из капсуле, лек се са њих споро ослобађа, па је тако апсорпција продужена и лек се дуже задржава у крви болесника, при чему су његове концентрације ниже него код обичних оралних препарата. Тиме се постиже да лек делује дуже, а да су нежељена дејства (која се јављају при вишим концентрацијама) слабије изражена. ***Имунолипозоми*** су тренутно најсавршенији метод за циљано достављање јако токсичних цитостатика до туморских ћелија. Обични липозоми су сићушне лоптице сачињене од два или више слојева фосфолипида, у којима се налази лек, нпр. цитостатик доксорубицин. Код имунолипозома се у слоју фосфолипида налази варијабилни део моноклонског антитела против неког антигена на туморској или некој другој ћелији. Када се имунолипозоми убризгају пацијенту интравенским путем, они се више накупљају у туморском ткиву чији капилари су пропустљивији него у нормалним ткивима, а затим везују за антигене на туморским ћелијама преко варијабилног дела моноклонског антитела. Потом ткивни ензими разграђују липозоме, лек (нпр. цитостатик) се ослобађа у ткиву самог тумора и продире у туморске ћелије. Примена лекова који се налазе

у ***наночестицама*** (лоптицама) од разгранатих полиестара који су нетоксични и брзо разградиви, или у липозомима, путем инхалације омогућава да се лек дуже задржи у плућном ткиву, а тиме и ређе дозира. На такав начин (инхалацијом наночестица) се примењује простагландински аналог илопрост у лечењу плућне хипертензије. ***Селективно ослобађање лека из капсуле у дебелом цреву*** је веома важно када се жели директно дејство на тај орган (нпр. примена сулфасалазина код улцерозног колитиса) или када су лекови сами по себи осетљиви на дејство желудачне киселине или панкреасне ензиме (нпр. пептиди). То се постиже израдом капсула од полисахарида (најпре од *галактоманана*) које се не распадају у желуцу и танком цреву, већ тек када доспеју у дебело црево, под утицајем бактерија.

Дистрибуција

Пошто доспеју у крв, лекови се даље у организму крећу ка свим ткивима. Тај процес називамо дистрибуција лека. Колико ће далеко лек доспети у организму, тј. у која ће све ткива продрети зависи највише од његових физико-хемијских карак-теристика, тј. од његове молекуларне грађе. Ако знамо струк-турну формулу лека можемо му веома лако предвидети кретање у организму. Најважнија молекуларна карактеристика лека која одређује његово кретање у организму јесте поларизованост молекула при физиолошким вредностима pH у телесним течностима. На сваки хидросолубилни лек можемо гледати као на слабу киселину или базу, тако да ће његов степен јонизованости зависити од pH средине у којој се тренутно налази. С друге стране, липосолубилни лекови се могу сматрати практично недисосованим при било ком pH средине.

Хидросолубилни лекови су највећим делом јонизовани при pH = 7.36 - 7.40, што представља нормалну концентрацију водоникових јона у крви и екстрацелуларној течности. Ако такви лекови имају веће молекуле од 100 далтона (што је случај са већином лекова), они кроз телесне мембране (које заправо представљају непрекинути липидни слој) могу проћи само на два начина: постепеном дифузијом нејонизованих молекула (који су тада липосолубини) кроз мембрану или уз помоћ специфичног протеинског транспортног система у мембрани. Пошто специфични транспортни систем постоји само ретко, већина хидросолубилних лекова врло споро и недовољно пролази кроз мембране. Нас нарочито интересује пролазак лекова кроз хематоенцефалну баријеру, коју такође можемо сматрати непрекинутим липидним слојем (ендотелне ћелије у капиларима мозга су чврсто спојене једне са другима тако да између њих нема слободног пролаза). У централни нервни систем (CNS) продиру у значајној мери

само липосолубилни лекови са молекуларном тежином мањом од 400 далтона и они хидросолубилни лекови, односно липосолубилни са великим молекулима, за које постоје специфични транспортни системи. Јасно је да ће то бити они лекови који по својој хемијској грађи личе на ендогене хидросолубилне супстанце (нпр. аминокиселине) за које су током еволуције створени транспортни системи јер су неопходне за нормално функционисање CNS-а. Један од таквих лекова је α-метилдопа, антихипертензив са централним дејством. Интересантно је да се у тестисима налази хемато-тестикуларна мембрана која има сличне карактеристике као хематоенцефална мембрана.

У оквиру хематоенцефалне баријере постоји неколико транспортера које лекови могу искористити за улазак из крви у мождано ткиво: транспортер за глукозу GLUT1, транспортер за монокарбоксилне киселине (MCT1), транспортер за неутралне аминокиселине (LAT1), транспортер за базне аминокиселине (CAT1) и транспортер за пуринске нуклеозиде (CNT2). С друге стране, у хематоенцефалној баријери, у ендотелним ћелијама, постоји иста она ефлуксна пумпа (гликопротеин P) која лекове који продру унутар ендотелних ћелија избацује назад у крв. Ова пумпа се назива још и ATP-везујућом касетом (ABC), јер троши енергију, са посебном ознаком B1 (ABCB1). Осим гликопротеина P постоје и друге ATP-везујуће касете које могу избацивати лекове назад у крв.

Инфламација мозга или његових овојница (енцефалитис или менингитис) значајно повећава пропустљивост хемато-енцефалне мембране, тако да антибиотици лакше продиру и могу да испоље своје дејство. На пример, пеницилин код здраве особе продире кроз хемато-енцефалну баријеру са свега 1-2%, али када дође до менингитиса или енцефалитиса, продирање овог лека се повећа на 10%.

Доста се ради на изради формулација хидросолубилних лекова где су ***везани за наночестице***, како би се повећало њихово продирање кроз хемато-енцефалну баријеру. Наночестице су сачињене од разградивих полимера, и за њих су на различите начине везане молекуле лека. Када наночестица доспе у мождане капиларе, везује се за рецепторе на површини ендотелних ћелија, које затим врше ендоцитозу наночестице заједно са леком. До сада су са успехом биле коришћене наночестице са доксорубицином за лечење малигних тумора мозга.

Важан сегмент кретања лекова интракранијално је њихово присуство у цереброспиналној течности. Цереброспинална течност настаје у хориоидном плексусу мождaних комора, излази кроз отворе на крову четврте мождане коморе, креће се по површини мозга и одлази у крвоток

преко арахноидалних квржица у горњем сагиталном синусу. Укупно има око 130 мililитара цереброспиналне течности, и она се у потпуности измени на 4-5 сати. Лекови релативно лако доспевају у цереброспиналну течност, али из ње веома брзо одлазе назад у крвоток, јер је апсорпција лекова у арахноидалним квржицама вишеструко бржа од њихове дифузије у мождано ткиво. Изузетно мало лека из цереброспиналне течности доспева у мождано ткиво.

У осталим ткивима лекови углавном слободно продиру из крвних судова у интерцелуларне просторе. Између ендотелних ћелија капилара постоје велики отвори кроз које лако пролази већина лекова, изузев оних са великом молекуларном тежином (протеини). И плацента се понаша слично, тако да практично не можемо говорити о плаценталној баријери у трудноћи. Можемо рачунати да ће скоро сваки лек који дамо мајци доспети и у крвоток плода. Када је у питању млечна жлезда, такође се не може рачунати на озбиљнију баријеру проласку лекова. Лекови у млеко могу доспети дифузијом или активним транспортом. Пошто је млеко благо кисело (pH 6.5), лекови који су слабе базе имају тенденцију да се накупљају у млеку. Сличну тенденцију накупљања имају и лекови који се везују за састојке млека (нпр. тетрациклини за калцијум, липосолубилни лекови за масноће у млеку).

Ако говоримо о липосолубилним лековима, за њих прак-тично не постоје баријере у организму. Не само да лако продиру у сва ткива, они имају и тенденцију да се накупљају у ткивима, посебно масном ткиву. Сем тога, пошто их диполи воде теже да истисну, они се увек у високом проценту везују за протеине плазме (најчешће албумине) који обилују хидрофобним доменима. Лек који је везан за протеин плазме не испољава своје фармаколошко дејство јер није у близини свог рецептора; зато на онај део лека који је везан за албумине мо-жемо гледати као на својеврстан депо. Наравно, он је у равнотежи са слободним леком у плазми: чим се концентрација слободног лека смањи, везани лек се ослобађа своје везе са протеинима, и обратно. За протеине плазме се везују и лекови који су слабе киселине, или слабе базе. Лекови слабе киселине се везују првенствено за албумине, док се лекови слабе базе везују за алфа1-кисели гликопротеин и липопротеине. И за њих важи исто што и за липосолубилне лекове: део лека који је везан за протеине је у динамичкој равнотежи са делом лека који је слободан у плазми.

Везивање лекова за протеине плазме је неспецифично, та-ко да велики број лекова може да се веже на истом месту. То значи да, када се истовремено примене, два или више лекова могу истискивати један другог

са места везивања на протеи-нима плазме, и тиме мењати концентрацију слободног дела лека у плазми (што значи да се мења и интензитет ефекта лека). На пример, ако пацијенту који месецима узима антикоагуланс варфарин дамо фуросемид, диуретик Хенлеове петље, новопри-мењени лек ће истиснути варфарин са протеина плазме, и пове-ћати концентрацију слободног варфарина у плазми. Због веће концентрације слободног варфарина у плазми, његов антико-агулантни ефекат би се могао појачати, што би теоретски код пацијента могло изазвати крвављења у многим органима (нпр. крварење у мозгу). Међутим, до оваквих последица наведене интеракције долази веома ретко или никако, јер свако повећање концентрације слободног варфарина у плазми такође доводи до убрзања његовог метаболизма, па концентрација готово никада не дође у токсични опсег.

На везивање лекова за протеине плазме могу утицати и нека патолошка стања. На пример, код пацијената са уремијом, смањује се везивање лекова слабих киселина за протеине плазме (пеницилин, салицилати, барбитурати, сулфонамиди).

Неки лекови имају велики афинитет за хидрокси-апатит коштаног ткива, па се накупљају у костима у значајној коли-чини. То је такође врста депоа лека у организму, али се рав-нотежа између њега и слободног лека у плазми и интерсти-цијалној течности изузетно споро успоставља. Зато лекови који се једном вежу за кости остају тамо више година, па и деценија. Такав је случај са бифосфонатима, тетрациклинима, оловом, стронцијумом и цисплатином.

Одавно је познато да се у бубрезима накупљају метали, који постепено могу довести до губитка функције овог виталног органа. Разлог за накупљање метала у бубрезима је протеин **металотионеин**, који има висок афинитет за олово, живу и кадмијум.

И око може бити место накупљања лекова, који имају афинитет за пигмент ретине, меланин. Хлорпромазин, хлоро-кин, етамбутол и индометацин су такви лекови, који због на-купљања у ретини могу довести до оштећења вида.

Феномен редистрибуције

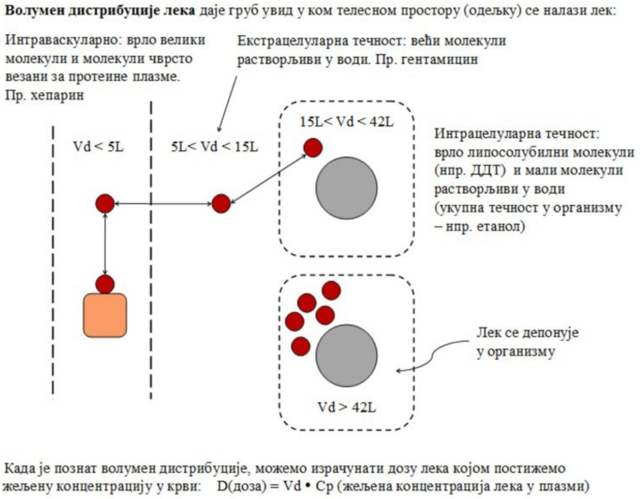
Неки лекови после примене мигрирају из једних ткива у друга: ***редистрибуирају*** се. То се дешава обично после интра-венске примене липосолубилних лекова. Пошто је проток крви кроз мозак изузетно велики (1200 ml у минути) ови лекови после убризгавања (када м је концентрација у крви висока) доспевају у великој количини у мождане капиларе,

дифундују кроз хематоенцефалну баријеру и постижу високу концентрацију у можданом ткиву. Зато им и ефекат на CNS наступа врло брзо по примени (нпр. барбитурат тиопентон-натријум још док траје његово убризгавање у вену изазове губитак свести код болесника). Међутим, када се заврши убризгавање и када протекне још неколико минута, липосолубилни лекови дифундују све више и у остала ткива (мишићно и масно), тако да им концентрација у крви пада. То има за последицу да сада лек дифундује назад из можданог ткива у крв; концентрација лека у можданом ткиву нагло пада и ефекат лека на CNS престаје (болеснику се враћа свест после 5-6 минута од при-мене тиопентон-натријума). Лек се, заправо, ***сели*** из можданог ткива у мишићно и масно. Клиничка последица редистрибуције тиопентон-натријума је кратко трајање анестезије после његове интравенске примене.

Појам волумена дистрибуције

Волумен дистрибуције *(V_d)* је виртуелна величина која се израчунава као количник између дозе у којој је лек примењен *(D)* и његове концентрације у крви (C_p):

$$V_d = \frac{D}{C_p}$$



Слика 14. Дистрибуција лекова у организму

Он представља запремину у којој би се лек дистрибуирао под условом да је у свим деловима те запремине концентрација лека иста, тј. једнака

концентрацији лека у крви. Иако виртуелна, ова величина нам може доста рећи о понашању лека у организму. Ако је V_d око 5l, може се претпоставити да се лек дистрибуирао само у интраваскуларном простору и да није могао да изађе из крвних судова (нпр. плазма-експандер дехтран 70). Ако је V_d око 15l, може се претпоставити да се лек дистрибуирао у оквиру екстрацелуларне течности (јер ње има око 15l), да није липосолубилан и да не продире унутар ћелија нити у ЦНС. Ако је волумен дистрибуције око 40l, лек је продро у све ћелије организма (V_d је једнак волумену укупне воде у организму), а ако је V_d веће од 40l (некад и неколико стотина литара), то значи да се лек негде и депоновао у организму (највећи део дозе лека се налази у депоу, концентрација лека у крви је ниска, па је количник D/C_p висок).

Биотрансформација лекова

Када су у питању хидросолубилни лекови, они се из орга-низма релативно лако елиминишу. После филтрације у гломерулима бубрега они, будући да су углавном јонизовани, заостају у лумену тубула и излучују се напоље у урину. Са липосолубилним лековима се то не дешава. Они се такође филтрују у гломерулима, али се из лумена тубула поново враћају у крв слободно дифундујући кроз мембране тубуларних ћелија. Када се ништа друго не би десило са липосолубилним леком, он би једном унет у организам у њему остао вечно, без могућности да се елиминише. Управо из тог разлога током еволуције је створен одбрамбени механизам који липосолу-билне супстанце претвара у хидросолубилне и тиме омогућава њихову елиминацију. Тај механизам хемијске измене лека ми данас називамо процесом биотрансформације.

Биотрансформација се највећим делом одиграва у јетри, на глатком ендоплазматском ретикулуму. Ту се налази велики број ензима који имају врло ниску специфичност, тако да могу деловати на супстрате веома разнолике хемијске грађе. Међу њима су најзначајнија два једињења: цитохром P450 који омогућава инсерцију атома кисеоника у молекул супстрата (чиме га оксидише јер супстрат предаје своје електроне кисеонику) и цитохром P450-редуктаза која регенерише окси-дисани цитохром P450 и омогућава му деловање на следећи молекул супстрата. Зато је оксидација најзаступљенија реакција биотрансформације лекова. Оксидисани лек сада у свом молекулу има атом кисеоника који привлачи себи електроне из везе са водониковим атомима; то се завршава дисосовањем водоничног јона који је позитивно наелектрисан, док молекул лека у себи садржи

кисеоник који носи једно негативно наелектрисање. Крајњи резултат је стварање јонизованог, дакле хидросолубилног лека. Процесом оксидације се биотрансфор-мишу катехоламини, неуролептици, бензодиазепини и многи други лекови. Иако се далеко највећи број лекова оксидише под дејством цитохрома P450, на неке лекове (нпр. на антидепресиве десипрамин и нортриптилин) делују друге оксидазе ендоплазматског ретикулума или цитоплазме.

Мањи број лекова се биотрансформише другим врстама хемијских реакција. ***Редукција*** представља увођење електрона у молекул лека (редукцијом се инактивирају венски вазоди-лататори нитрати), а ***хидролиза*** цепање молекула лека на два дела увођењем молекула воде (нпр. хидролиза локалних анестетика прокаина, лидокаина и других).

Некада ове основне реакције биотрансформације (оксида-ција, редукција и хидролиза), које често називамо реакцијама прве фазе, не доведу до стварања довољно јонизованог лека који би се лако елиминисао из организма. Тада је потребно већ измењеном леку додати неки поларни радикал и повећати му хидрофилност. За ову намену еволуција је створила ензиме који врше ***коњугацију***, тј. спајање измењених молекула лекова са поларним радикалима. Радикали који се најчешће «каче» на молекуле лекова су глукуронска киселина, сирћетна киселина, сулфатна група, метилна група и аминокиселина глицин. На пример, са глукуронском киселином се коњугују дигоксин и парацетамол, а са сирћетном киселином сулфонамиди и изониазид. Реакције коњугације ми називамо реакцијама друге фазе биотрансформације. Понекад лекови не пролазе кроз реакције прве фазе, већ се директно коњугују са радикалима. Пример за овакво понашање је опиоидни аналгетик морфин који се само коњугује са глукуронском киселином.

Индукција и инхибиција цитохрома P450. И број и активност протеина цитохрома P450 се може мењати у зависности од присуства хемијских супстанци у телу човека. Неке супстанце путем утицаја на експресију гена повећавају (индукују) синтезу и активност овог ензима и тако убрзавају своју биотрансформацију али и биотрансформацију других супстанци. Познати индуктори цитохрома P450 су фено-барбитал, карбамазепин, рифампицин, гликокортикоиди, многи отрови који загађују човекову околину (полициклични арома-тични угљоводоници из дуванског дима или из хране са роштиља, диоксин и др) као и биљке из фамилије крсташица (купус, кељ, карфиол, прокељ, броколи) и кантарион. Други пак лекови инхибирају активност цитохрома P450 тако што се везују за његов хем. То су: лекови који садрже у себи имидазолску групу

(циметидин, кетоконазол), еритромицин, естроген етинил-естрадиол, спиронолактон, хлорамфеникол, норетиндрон, анестетик флуороксен, растварач угљен дисул-фид, пропилтиоурацил, сок од грејфрута и друге супстанце. Било да се ради о индукторима или инхибиторима цитохрома P450, они могу изазвати озбиљне интеракције са лековима које користимо у пракси. Индуктори могу убрзати метаболизам неког лека који болесник узима хронично и довести до пада концентрације тог лека у крви испод терапијског нивоа (а тиме и до престанка ефекта лека). То некада може бити врло драматично и довести до озбиљних последица (на пример, код болесника са вештачким срчаним валвулама који је на доживотној терапији оралним антикоагулантним средствима). С друге стране, инхибитори могу довести до пораста концен-трације других лекова у крви све до токсичног нивоа. Најбољи начин да се избегну овакве непријатне интеракције између лекова јесте избегавање непотребне примене више лекова истовремено или, када је комбинована терапија баш неопходна, смањење или повећање дозе другог лека када је први лек инхибитор, односно индуктор цитохрома P450.

Инхибиција цитохрома P450 може бити реверзибилна (компетитивна) или иреверзибилна (тзв. **самоубилачка инак-тивација**). Код реверзибилне инхибиције, после одласка инхибитора са ензима, ензим остаје активан. Код самоубилачке инактивације лек-инхибитор се сам метаболише на цитохрому П450, и прелази у облик са реактивним радикалима, тако да се потом иреверзибило веже за ензим. Такав ензим остаје трајно неактиван, а његова изгубљена функција се може једино надокнадити синтезом новог ензима. Пример лека који врши самоубилачку инактивацију цитохрома P450 је еритромицин.

Постоји више изоформи цитохрома P450 код сваке особе, а најзаступљеније су изоформе CIP3A4 (28% од укупног садржаја P450 у јетри), CIP2C9 (20%), CIP1A2 (12%), CIP2E1 (6%), CIP2A6 (4%) и CIP2D6 (4%). Неки лекови се метаболишу посредством више изоформи (нпр. парацетамол се метаболише преко CIP3A4, CIP1A2 и CIP2E1), а неки само преко једне (нпр. ибупрофен преко CIP2C9). Интересантно је да се заступљеност појединих изоформи цитохрома P450 мења током развоја сваке особе. На пример, изоформа CIP3A7 се јавља само у току феталног живота, и нестаје после рођења.

Лекови који се метаболишу преко више изоформи цитохрома су ***погоднији за клиничку примену*** од лекова који се метаболишу само преко једне изоформе. Ако дође до инхибиције неке од изоформи другим леком који се истовре-мено примењује, први лек ће се појачано метаболисати

преко нетакнутих изоформи, па му концентрација у крви неће пора-сти значајније. Код лекова који се метаболишу преко само јед-не изоформе цитохрома, евентуална инхибиција те изоформе ће довести до јако високих концентрација лека у крви и испољавања токсичних ефеката.

Индуктори и инхибитори цитохрома P450 су најчешће специфични за поједине изоформе, па је за предвиђање ефеката ензимске индукције или инхибиције потребно знати две ствари: преко које (којих) изоформе(и) се неки лек оксидише, и на коју (које) изоформу(е) делује индуктор или инхибитор који је у питању.

Излучивање лекова

Излучивање лекова је процес којим се лекови из унутрашње средине организма избацују у спољашњу средину.

Излучивање лекова путем урина

Најважнији пут елиминације лекова из организма иде пре-ко бубрега. Кроз оба бубрега сваког минута протекне око 1200 мл крви, а од тога се око 120 ml у гломерулима издвоји у ултрафилтрат који даље тече низ тубуле. Сви лекови чија је молекуларна тежина мања од 60 000 далтона се филтрирају у гломерулима. Уколико су у јонизованом стању, не могу дифун-довати кроз зид тубула назад у крв, већ остају у лумену тубула и бивају елиминисани урином. У којој мери ће неки лек бити јонизован зависи пре свега од његове молекуларне грађе а затим и од pH тубуларне течности. Липосолубилни лекови (који у себи имају мало атома кисеоника, азота или сумпора) су минимално јонизовани без обзира на pH средине. Међутим, већина лекова је бар у извесној мери хидросолубилна, па се може схватити као слаба киселина или слаба база (нпр. лекови који имају COOH групу су слабе киселине, а лекови који имају NH_2 групу су слабе базе). Ако је лек слаба киселина, биће утолико више јонизован (дисосован) уколико је тубуларна течност више базна (виши pH), што значи да ће се више излучивати урином. С друге стране, ако је лек слаба база, биће више јонизован (дисосован) у киселом урину (низак pH) и више ће се излучивати. Променом pH урина можемо повећати или смањити излучивање неког лека. На пример, код тровања бар-битуратима или ацетилсалицилном киселином (оба лека су слабе киселине) елиминација отрова се може убрзати применом $NaHCO_3$ који доводи до алкалинизације урина.

Осим филтрацијом, лекови могу доспети у лумен тубула (а тиме и у урин) процесом секреције из тубуларних ћелија. Секреција се одвија у

проксималном тубулу помоћу два неспецифична транспортна система, смештена у луминалној мембрани тубулоцита. Један систем транспортује слабе киселине (“анјонски” систем) а други слабе базе (“катјонски” систем). Оба система у физиолошким условима транспортују ендогене супстанце; на пример, анјонски систем транспортује мокраћну киселину. Капацитет ових секреторних система је веома велики, тако да се лекови који подлежу тубуларној секрецији елиминишу врло брзо. Пример за то је пеницилин (секретује се анјонским системом), код кога се половина унете дозе елиминише већ после 30 минута. Анјонским системом се осим пеницилина секретују многи диуретици, индометацин и салицилати. Катјонским системом се у урин секретују атропин, морфин, неостигмин, хинин, циметидин и други лекови.

Лекови који се секретују могу ометати секрецију ендогених супстанци и тиме проузроковати нежељено дејство. Тако диуретици (који користе анјонски систем) често изазивају хиперурикемију јер интерферирају са секрецијом мокраћне киселине.

Транспортни системи се могу блокирати и тиме успорити елиминација неких лекова. Тако *пробенецид* блокира анјонски транспортни систем и успорава елиминацију пеницилина.

Тубуларна секреција је веома важан механизам излу-чивања лекова који су јако везани за протеине плазме, јер се они практично не могу филтровати у гломерулима. Овај меха-низам је знатно слабије развијен код новорођенчади и веома старих особа.

Неке природне супстанце и ретки лекови се после фил-трације у примарни урин могу у тубулима активно реапсор-бовати, нпр. глукоза, аминокиселине и јони. Мокраћна киселина се и активно реапсорбује и активно секретује, дакле креће се у оба смера. Лековима које називамо урикозурици (пробенецид, сулфинпиразон), можемо блокирати активну реапсорпцију мок-раћне киселине, и тиме повећати њено излучивање. С друге стра-не, антитуберкулотик пиразинамид блокира тубуларну секрецију мокраћне киселине, и тиме повећава њену концентрацију у крви.

Излучивање лекова путем жучи

Осим урином лекови се могу елиминисати и путем жучи. У квантитативном смислу екскреција путем жучи за већину лекова има мали значај. Међутим, присуство лека у жучи може имати терапијски значај; на пример, антибиотици који се екскретују у жучи се могу корисно употребити за лечење билијарних бактеријских инфекција (ампицилин, цефтриаксон, рифампицин). Ретки лекови који се скоро у целини излучују

путем жучи могу се употребити безбедно код болесника са оштећеном функцијом бубрега. То су кардиотоник дигитоксин, тетрациклин доксициклин, опиоид морфин и други.

Мада лекови у жуч могу доспети дифузијом, тај механизам излучивања је мање значајан, јер се њиме не може лек концентрисати у жучи, чији укупни дневни волумен није претерано велики (око 1,5 l). Из јетрених синусоида лекови улазе преко базолатералне мембране у хепатоците користећи транспортере из суперфамилије „носача растворених супстанци".

Хепатоцити на својој мембрани окренутој жучним каналићима имају најмање три система **активног транспорта**, који лекове избацују у жуч. Два од три система *активне билијарне секреције* су веома слична анјонском и катјонском систему тубуларне секреције у бубрезима, док је трећи систем унидирекциона пумпа која избацује лекове и користи АТР (назива се АТР-везујућа касета, или скраћено АВС). Системи активне билијарне секреције су тако направљени, да најпре излучују лекове који су претходно коњуговани са глукуронском киселином или неким другим радикалом. Као и код реналне тубуларне секреције, запажено је да новорођенчад и јако старе особе имају смањену активност транспортних система у жучним каналићима. Такође, болести јетре могу ослабити системе активне билијарне секреције, и тако успорити елиминацију неких лекова који користе ове системе, нпр. пробенецида, диетилстилбестрола и дигоксина.

Додатни проблем код излучивања лекова путем жучи је могућност да они буду поново апсорбовани у танком цреву, тј. да подлежу ентерохепатичкој рециркулацији. Пример лека који се после излучивања у жучи поновно апсорбује у танком цреву је антибиотик хлорамфеникол.

Излучивање лекова преко плућа

Преко плућа и издахнутог ваздуха елиминишу се гасови и јако испарљиве супстанце. Елиминација се обавља простом дифузијом, и не постоје специјализовани транспортни системи. Анестетски гасови и паре се уносе и елиминишу преко плућа. Мањи део унетих алкохола (етил-алкохол, метанол, етилен-гликол) се такође елиминише преко плућа. Повећањем брзине и дубине респирација може се повећати у извесној мери и елиминација ових супстанци.

Гасови, паре и друге супстанце које су слабо растворљиве у крви се брзо елиминишу преко плућа (нпр. азот-субоксид), док се добро растворљиве супстанце јако споро елиминишу (нпр. халотан, етанол).

Излучивање лекова у пљувачци, зноју, лоју и сузама

Скоро сви лекови се могу наћи у пљувачци, зноју, лоју и сузама; количина лека која се овим путевима може елимини-сати је незнатна. Поменути путеви елиминације могу имати је-дино дијагностички значај јер концентрације лекова у овим течностима директно корелирају са концентрацијама у крви. Такође, сматра се да горак укус на који се понекад жале паци-јенти који примају интравенску ињекцију долази од брзог излучивања лека у пљувачци.

Излучивање лекова у млеку

Већина лекова које мајка узима доспева у млеко. Кон-центрација лека која се постиже у млеку зависи пре свега од концентрације лека у крви мајке, његове липосолубилности, везивања за протеине плазме (велико везивање значи слабије излучивање у млеку) и постојања механизма активне секреције. Млеко је благо кисело (pH 7.2), па се у њему нешто више накупљају лекови - слабе базе.

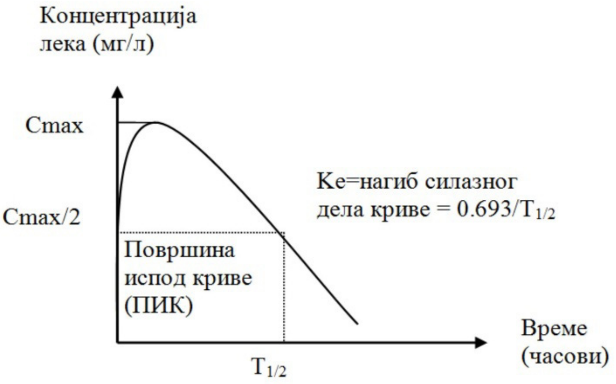
У млеку се могу концентрисати лекови са великим афини-тетом за протеин млека лакталбумин, затим липосолубилни лекови који се растварају у мастима млека, и лекови који се понашају као хелирајући агенси, тј, везују калцијум из млека (нпр. антибиотици тетрациклини).

Када мајка узима неки лек, треба да избегава подој непосредно после узете дозе лека, јер је тада највећа количина лека у млеку. Лекови који су растворљиви у мастима ће бити присутнији у млеку које дете сиса, ако је подој јутарњи и ако подој траје дуже, јер је тада садржај масти у млеку већи. По правилу треба користити лекове са краћим временом полуелиминације, јер ће тада изложеност одојчета леку преко млека бити мања него код узимања лекова кои се споро елиминишу.

Веома је важно знати када мајка узима неки лек, који проценат дозе коју је узела (у mg/kg/dan) ће дете које сиса унети у себе преко млека (такође прерачунато у mg/kg/dan). Тај проценат се назива ***релативна доза за одојче***, и уколико је већи од 10%, могућност да ће лек испољити фармаколошка дејства код одојчета је велика, па или треба избећи дојење, или се дете мора неуморно пратити у погледу појаве евентуалних нежељених дејстава лека.

Фармакокинетски параметри елиминације лекова

Математичке величине које нам говоре о брзини елиминације лекова из организма су клиренс (Cl), константа елиминације ($К_e$) и време полуелиминације ($Т_{1/2}$). Све три величине се могу израчунати са криве која описује кретање серумске концентрације лека у времену (види слику).



Слика 15. Концентрација лека у крви после једне оралне дозе

Клиренс лека представља количину крвне плазме која се ослободи лека у јединици времена. Укупни клиренс лека обухвата све путеве елиминације и може се изразити као збир бубрежног, јетреног, плућног и других клиренса. Израчунава се као количник укупне количине лека која је елиминисана у јединици времена и концентрације лека у плазми. У пракси се *укупни* клиренс лека одређује са криве серумска концентрација лека/време (види горњу слику), као количник дозе лека и површине испод криве (ПИК). Ако би хтели да израчунамо само *бубрежни* клиренс лека, онда би укупну количину лека која се излучила преко бубрега у јединици времена поделили са површином испод криве. ***Време полуелиминације (*** $T_{1/2}$***)*** је време за које се половина унете количине лека елиминише из организма. У пракси се време полуелиминације одређује са гра-фика серумска концентрација лека/време, тако што се очита време потребно да се концентрација лека на силазном делу криве смањи на половину. Јасно је да нагиб силазног дела криве заправо одређује брзину елиминације: што је нагиб већи, елиминација је бржа, и обратно. Нагиб се математички изражава као тангенс угла под којим је силазни део криве нагнут у односу на икс-осу, и назива се још константом елиминације лека ($К_e$). Између константе елиминације (нагиба криве) и времена полуелиминације постоји једноставна математичка релација: $T_{1/2} = 0.693/К_e$.

Већина лекова се елиминише по тзв. ***кинетици првог реда*** (или линеарној кинетици, што је синоним). То значи да је брзина елиминације утолико већа уколико је већа концен-трација лека у крви. Неки лекови се опет метаболишу ензимима чији је укупан број мали, тј. тотални капацитет за елиминацију је ограничен. При нижим концентрацијама у крви се и овакви лекови елиминишу по кинетици првог реда; међутим, при

вишим концентрацијама ензими који обављају елиминацију се засите тако да пораст концентрације лека у крви није праћен адекватним порастом брзине елиминације. За такав вид елиминације кажемо да се врши по ***сатурационој кинетици***. Сатурациону кинетику елиминације имају етанол, фенитоин, флуоксетин, ацетилсалицилна киселина, дикумарол и други. Ако се лекови са сатурационом кинетиком предозирају, елиминациони путеви (ензими) се одмах потпуно засите, тако да се у јединици времена елиминише увек иста количина лека - онолика колики је капацитет ензима који врше елиминацију. Тада кажемо да сатурациона кинетика прелази у тзв. кинетику нултог реда.

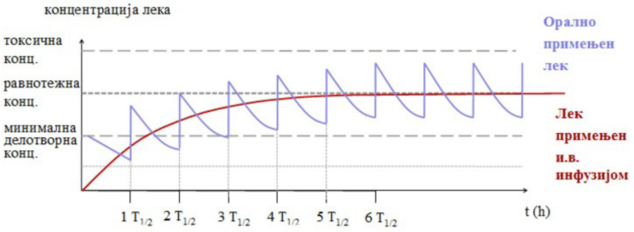
Равнотежно стање

Када су у питању лекови са кинетиком првог реда, после поновљеног давања исте дозе долази до успостављања равно-тежног стања у коме **је количина лека која се елиминише између две дозе лека једнака тој дози**. После прве дозе у дозном интервалу се елиминише само део дозе, тако да следећа доза знатно повиси концентрацију лека у крви. Повећана концентрација лека у крви доводи до убрзања елиминације, тако да се у другом дозном интервалу елиминише већи део дозе него у првом. Трећа доза лека даље повећава концентрацију лека у крви, па се у трећем дозном интервалу елиминише још већи део дозе. После 4-5 дозних интервала (под условом да су они приближно једнаки полувремену елиминације лека) успоставља се равнотежно стање. Тада се концентрација лека у крви одржава на сталном нивоу, осцилирајући око одређене вредности. У пракси, наш циљ је да давањем лека болеснику у правилним размацима (дозним интервалима) постигнемо рав-нотежно стање у коме ће концентрација лека у крви бити довољно висока да се испољи терапијски ефекат лека, а опет не превисока, како се не би испољили токсични ефекти лека.

Равнотежно стање се може достићи и брже од 4-5 времена полуелиминације, ако применимо као прву ***ударну*** дозу лека, која је неколико пута већа од обичне појединачне дозе (дозе одржавања). То чинимо, на пример, када применимо ударну дозу кардиотоника дигоксина, за којом следе дозе одржавања (такав поступак се зове "брза дигитализација"). При примени ударне дозе лекар треба да буде опрезан, и да је добро прора-чуна, јер се лако може претерати и изазвати озбиљна нежељена дејства.

За успешну терапију веома је важно да болесник узима свој лек редовно, тј. да не пропусти ни једну дозу. Уколико се то ипак деси, равнотежно стање се ремети и концентрација лека у крви пада. Потребно је да прође

неколико дозних интервала да би се поново успоставило првобитно равнотежно стање са жељеном концентрацијом лека у крви.



Слика 16. Успостављање равнотежног стања после хроничне употребе лека

Код вишедозне примене, ако је дозни интервал сличан $T_{1/2}$, по успостављању равнотежног стања количина лека која се елиминише између две дозе једнака је примењеној дози лека. Концентрација лека у крви достиже максималне вредности брзо после уноса лека, потом опада током дозног интервала до минималних (непосредно пре примене следеће дозе), тј. варира око средње, равнотежне концентрације.

Правилним избором дозе и режима дозирања постиже се стална средња (равнотежна) концентрација лека у крви, са мак-сималним концентрацијама (пиковима) нижим од токсичних и минималним концентрацијама које су још увек делотворне.

ЛЕКОВИ И ХРАНА

За примену лекова оралним путем корисно је познавати могуће утицаје хране и њених састојака на сам лек. Ти се ути-цаји могу сврстати у две велике групе: утицаји на фармакоки-нетику и утицаји на дејство лека.

Фармакокинетски утицаји су посебно бројни **у фази апсорпције лека**. Свака врста хране (а посебно масна храна) успорава пражњење желуца. После уношења хране, потребно је око 2-3 часа да она пређе у желудац. Ако пацијент узме лек одмах после оброка, то значи да ће он комплетно доспети у танко црево тек после 2-3 часа, чиме је апсорпција лека значајно ***успорена***. За већину лекова који се дуготрајно користе (нпр. месецима), брзина апсорпције лека није од значаја; али ако желимо брзо дејство лека (нпр. неког антихипертензива у хипертензивној кризи), онда га свакако треба дати пре оброка, тј. на празан желудац.

С друге стране, узимање лека одмах после оброка, тј. на пун желудац, може значајно утицати на степен апсорпције лека. Неким лековима *масноћа из хране помаже да се боље апсорбују*, јер стимулише секрецију жучних киселина, које олакшавају растварање лека у лумену танког црева,а тиме повећавају његову апсорпцију. Друге пак лекове *киселина из желуца претвара у форму која се боље апсорбује*. У групу таквих лекова, које треба узимати на пун желудац, спадају: карбамазепин, гризеофулвин, саквинавир, такролимус, изотре-тиноин (због олакшаног растварања), итраконазол, кетоконазол и ампренавир (због позитивног ефекта киселине из желуца).

Постоје и лекови којима састојци хране ***ометају апсорпцију***. Неки *нису стабилни у киселој средини*, па се под дејством желудачног сока разграђују. Такви су пре свега антимикробни лекови: ампицилин, азитромицин, изониазид, пеницилин В и еритромицин. У другу групу лекова, који се *хелирају (везују) са катјонима метала* (калцијум, магнезијум, гвожђе, итд.) и тако слабије апсорбују, спадају: бифосфонати, пенициламин, тетрациклини и хинолонски антибиотици. Да би се побољшала апсорпција оваквих лекова, пацијент треба да их узима најкасније један сат пре или најраније 2 часа после оброка.

Поједине врсте хране могу утицати **на метаболизам ле-кова**. Састојци из *сока од грејфрута* инхибирају метаболизам и транспорт неких лекова пре него што они доспеју до системске циркулације, чиме се повећава концентрација тих лекова у крви (а тиме и њихово дејство). Ако се сок од грејфрута узима више дана, његови ефекти на лекове трају и неколико недеља. Зато треба избегавати уношење сока од грејфрута, ако се истовремено узима неки од следећих лекова: амјодарон, статини, циклоспорин, блокатори канала за калцијум, бензодиазепини, саквинавир и силденафил. Као што је претходно већ било речено, *сок од поморанџе* и *сок од јабуке* ометају апсорпцију фексофенадина и других лекова који користе транспортер OATP2B1 у цревној слузници.

У неким врстама хране постоје састојци који **утичу на дејства лекова.** Тако, на пример, храна са превише протеина може омести пролазак *леводопе* кроз хемато-енцефалну бари-јеру (јер аминокиселине из хране конкуришу са леводопом за транспортер), што смањује дејство леводопе на Паркинсонову болест. Други класичан пример је храна богата тирамином (стари сир, димљена риба и квасац), која може изазвати хипертензивну кризу код пацијената на дуготрајној терапији са *инхибиторима моноамино-оксидазе* (видети поглавље о антидепресивима). Још један пример је битан за клиничку праксу: треба избећи примену већих количина хране богате

калијумом (нпр. сока од парадајза) код пацијената који узимају лекове који ометају излучивање калијума у бубрегу (диуретике који штеде калијум, инхибиторе ангиотензин-конвертујућег ензима или блокаторе рецептора за ангиотензин), јер може доћи до хиперкалијемије.

На крају, понекада лек треба узети са храном да би се **избегао надражај желудачне слузокоже** (нпр. нестероидни анти-инфламаторни лекови, метформин), или да би се **спре-чила појава хипогликемије** (нпр. код узимања оралних хипогликемика).

ОБОЉЕЊА ЈЕТРЕ И МЕТАБОЛИЗАМ ЛЕКОВА

Велики број обољења јетре ремети њену способност да метаболише лекове. Степен слабљења функције биотрансфор-мације зависи од тежине и стадијума сваког обољења. Успорен метаболизам лекова је примећен код цирозе, масне дегенера-ције јетре, акутног хепатитиса различите етиологије и карци-нома јетрених ћелија. Дакле, код оваквих стања сви лекови који се метаболишу у јетри захтевају смањење дозе. Колико треба смањити дозу зависи од степена инсуфицијенције јетре до кога је довело обољење које пацијент има. Мада још увек нема адекватног инструмента за процену степена инсуфицијецније јетре, користимо Чајлд-Пу-ову класификацију на А, В или С стадијум, при чему је А најлакши, а С најтежи облик инсуфицијенције јетре. Пацијенти се сврставају у ове стадијуме према нивоу албумина, билирубина, протромбинском времену, и присуству или одсуству енцефалопатије и асцитеса. Доза лекова се прилагођава само у стадијуму В, када је треба смањити за 50%, и у стадијуму С, када је треба такође смањити за 50%, али и продужити дозни интервал за 50%.

Код цирозе јетре (крајњих стадијума) највећи ефекат бо-лести је на лекове који подлежу метаболизму приликом првог проласка кроз јетру и који су у мањој мери везани за протеине плазме. Пошто се због успореног протока крви кроз портну циркулацију развија колатерални крвоток (преко езофагеалних и ано-ректалних вена), већи део апсорбованог лека заобилази јетру и доспева директно у системску циркулацију. Зато расте биоискористљивост таквих лекова, и њихова концентрација у серуму, а тиме и интензитет ефекта и учесталост нежељених дејстава. Тако у цирози јетре биоискористљивост лабеталола, пропранолола, петидина и морфина постаје двоструко већа.

С друге стране, проток крви кроз јетру знатно утиче на метаболизам лекова чија је одлика да се јако брзо метаболишу у њој. Сва стања

која смањују проток крви кроз јетру (нпр. срчана и респираторна инсуфицијенција) успориће метабо-лизам таквих лекова (амитриптилин, имипрамин, изониазид, лидокаин, пропранолол, верапамил, морфин, меперидин, пен-тазоцин).

Важно је разумети да је функционисање бубрега посебно угрожено код цирозе јетре, јер се крв задржава у циркулацији црева и желуца, па је перфузија бубрега ослабљена. То чини бубреге ***осетљивим на дејство нефротоксичних лекова***, које треба избегавати, иначе може доћи до бубрежне инсуфицијенције. Неки од лекова које треба избегавати код пацијената са цирозом из овог разлога су: нестероидни антиинфламаторни лекови, инхибитори ангиотензин-конвертујућег ензима и аминогликозиди.

БУБРЕЖНА ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА И ЛЕКОВИ

Пацијенти који имају ослабљену бубрежну функцију се сусрећу са неколико проблема када користе лекове: 1) споро излучују лекове и њихове метаболите; 2) постају осетљивији од осталих особа на деловање неких лекова и 3) теже подносе нежељена дејства лекова. Ови проблеми се могу смањити или избећи применом мањих доза лекова или правилним избором лека.

Посебно је важно одредити праву дозу лека код особа са бубрежном инсуфицијенцијом: она не сме бити ни превелика ни премала. Када су у питању лекови који се већим делом метаболишу до неактивних метаболита, а затим се ти исти метаболити само делом излучују преко бубрега, смањење дозе није неопходно у бубрежној инсуфицијенцији. То посебно важи за лекове са великом терапијском ширином. С друге стране, лекови који имају уску терапијску ширину и који се већим делом излучују неизмењени урином или имају активне метаболите који се излучују урином, захтевају врло прецизно дозирање на основу клиренса креатинина болесника, а уз повремено мерење концентрације лека у серуму.

Како употребити клиренс креатинина за прилагођавање дозе лекова у бубрежној инсуфицијенцији? На следећи начин:

Пре свега, треба утврдити фракцију (Ф) лека која се неизмењена излучује путем урина (нпр. код аминогликозида је Ф=0.9, а код тетрациклина Ф=0.5). Затим, пошто је бубрежни клиренс лека пропорционалан клиренсу креатинина, треба наћи однос клиренса креатинина код болесника коме дајемо лек са нормалним клиренсом креатинина:

Клиренс креатинина $_{\text{у инсуфицијенцији}}$ (мл/мин) / 120 = К

На основу ова два податка (Ф и К) израчунавамо фактор (Д) којим треба помножити уобичајену дозу лека, да би се добила доза лека код нашег болесника са бубрежном инсуфицијенцијом:

Д = 1 - Ф + Ф·К

Веома је важно, међутим, да се **ударна доза лека** (ако је има у терапијском режиму) код болесника са бубрежном инсу-фицијенцијом **не коригује** поменутим фактором, већ остаје иста као код особа са нормалном бубрежном функцијом.

Да се не би дозе лекова посебно израчунавале за сваког болесника у бубрежној инсуфицијенцији, у пракси се обично користе таблице са већ израчунатим дозама према категоријама бубрежне инсуфицијенције (стадијум 3 - клиренс креатинина 30-59 ml/min, стадијум 4 - клиренс креатинина 15-29 ml/min и стадијум 5 - клиренс креатинина мањи од 15 ml/min). Ове таблице нису сасвим прецизне, али могу да задовоље потребе већег дела болесника; обично се могу наћи у приручницима, као што је британски "BNF" или наш "Фармакотерапијски приручник", издање Агенције за лекове и медицинска средства Србије.

Клиренс креатинина се може проценити на основу серумске концентрације креатинина, уз помоћ Кокрофт-Голтове формуле:

Клиренс креатинина = (140 – старост) x (телесна тежина у kg) / (72 x серумска концентрација креатинина)

*код жена резултат формуле се множи са фактором 0.85

ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈА СРЦА И ЛЕКОВИ

Инсуфицијенција срца доводи до едема гастроинтести-налног тракта, што **отежава апсорпцију** лекова. Зато понекад изостане ефекат орално примењених лекова, па лекар мора да пређе на парентералну примену.

С друге стране, инсуфицијенција срца смањује проток крви кроз јетру, па се може очекивати слабија елиминација ле-кова који се у јетри иначе брзо метаболишу (изониазид, лидокаин, пропранолол, морфин, пентазоцин, петидин), и пораст њихове серумске концентрације. Томе доприноси и смањење функције цитохром П450 оксидазе.

Код болесника са срчаном инсуфицијенцијом посебно је рањива

функција бубрега, јер је зависна од протока крви, који је у инсуфицијенцији ослабљен. Зато таквим пацијентима *не треба давати лекове који инхибирају синтезу простагландина* (нестероидни антиинфламаторни лекови: ацетилсалицилна ки-селина, ибупрофен, диклофенак, и други), јер они могу додатно погоршати проток крви кроз бубреге (који је завистан од локалне синтезе простагландина), и озбиљно оштетити екскреторну функцију бубрега.

Интересантно је да је у болничким условима абнормални пораст аминотрансфераза у серуму најчешће последица конгестивне срчане инсуфисијенције, па такву лабораторијску абнормалност не треба одмах приписати лековима које пацијент истовремено прима, само зато што се ти лекови метаболишу у јетри.

Најзад, један број лекова може као нежељено дејство изазвати срчану инсуфицијенцију. У такве лекове спадају блокатори канала за јон калцијума (осим амлодипина и фелодипина), орални антидијабетици из групе тиазолидиндиона (пиоглитазон и росиглитазон слабе функцију митохондрија у ћелијама миокарда), нестероидни антиинфламаторни лекови (посебно они који селективно инхибирају циклооксигеназу 2 – доводе до ретенције течности и оптерећења срца), цитостатици из групе антрациклина (доксорубицин – ствара слободне радикале који оштећују миокард), итд.

АЛЕРГИЈА НА ЛЕКОВЕ

Сваки лек може изазвати алергијску реакцију код бо-лесника, па чак и они који се користе за лечење алергија. Наравно, неки лекови то чине чешће (нпр. пеницилин), а неки веома ретко (нпр. лидокаин). Лек који изазове алергију се заправо понаша као антиген, и то сам по себи или тек у вези са неким састојком организма (најчешће протеинске природе). После првог контакта са леком имунолошки систем организма ствара слободна антитела на лек или клонове Т-лимфоцита који могу да (преко специфичних антитела на својој мембрани) препознају лек. У зависности од места (врсте ћелија, ткива) за које је лек везан и од доминантног начина реакције имунолошког система (стварањем слободних антитела или Т-лимфоцита) приликом следећег контакта са леком организам може реаговати алергијски на 4 различита начина (четири типа алергијске реакције):

1. тип (анафилактичка реакција)

Код овог типа реакције организам после првог контакта са леком ствара ИгЕ антитела на лек која се везују својим Фц делом за мембрану мастоцита. Када лек следећи пут доспе у организам (најраније после 5-7 дана од првог контакта) он се везује за ИгЕ антитела на мастоцитима и проузрокује дегрануa-лацију ових ћелија. Из гранула мастоцита се ослобађа низ медијатора (хистамин, хемотактички фактори, хепарин, арилсул-фатаза Б, итд.) који изазивају вазодилатацију, хипотензију и едем (услед повећане пропустљивости капилара). Клинички се то може манифестовати шоком (тзв. анафилактички шок), отоком меких ткива врата и душника који проузрокује гушење болесника (Квинкеов едем тј. ангиоедем) или бронхоспазмом. Блаже реакције се манифестују само оспом - уртиком (коприв-њача). Алергијске реакције првог типа настају од неколико минута до неколико сати после поновног излагања пацијента леку.

Анафилактичка реакција се лечи престанком примене лека који ју је изазвао а затим моменталном применом адре-налина (0.5 мг супкутано или 0.3 мг интрамускуларно или 0.2 мг интравенски). Пошто је адреналин већ примењен, болеснику треба дати ињекцију кортикостероида и H_1 и H_2 антихистаминика. Ако се анафилактичка реакција манифестује само копривња-чом, тада је довољно применити само H_1 антихистаминике.

2. тип (директна цитотоксичност)

Код 2. типа реакције после првог уношења лека у орга-низам имуни систем ствара ИгГ или ИгМ антитела на лек. Када се лек поново унесе у организам, он се веже за мембрану неке врсте ћелија крви. Антитела се затим везују за лек и активирају комплемент који разара мембрану крвне ћелије. Резултат је лиза ћелије, тј. хемолитичка анемија, леукопенија или тромбоцито-пенија, зависно од врсте ћелија за које је лек везан. Време које протекне од поновног излагања пацијента леку до настанка алергијске реакције 2. типа изузетно много варира од пацијента до пацијента.

3. тип (стварање имуних комплекса)

И код овог типа реакције организам ствара ИгГ или ИгМ антитела, али се лек не везује за мембрану ћелија. Најпре код поновљеног уношења лека дође до везивања лека и антитела (тј. настају такозвани имуни комплекси), а затим се комплекси антиген-антитело таложе у ткивима и зидовима крвних судова. Ови комплекси у ткивима изазивају активацију комплемента и инфламаторних ћелија (лимфоцита, полиморфонуклеара,

макрофага) и настанак запаљења. Овај тип алергије на лекове се може манифестовати као серумска болест, васкулитис, оспа, артралгија и/или повишена телесна температура. Трећи тип алергије настаје обично 1-3 недеље после поновног излагања пацијента леку.

4. тип (касна преосетљивост)

Касна преосетљивост је везана за стварање клонова Т-лимфоцита који препознају лек као антиген. Пошто је за имуну реакцију Т-лимфоцита потребно извесно време, реакција на поновно уношење антигена настаје тек после латентног периода од 48-72 часа, понекад и тек после 7 дана. Отуда и назив касна преосетљивост. Контактни дерматитис који може настати после локалне примене лекова заснован је на механизму касне преосетљивости. Истим механизмом настају алергијски хепатитиси и нефритиси после примене лекова.

Укрштена алергија

Лекови сличне хемијске грађе могу изазвати исту алергијску реакцију иако је само један од њих претходно дошао у контакт са организмом. Због сличне хемијске грађе имуни систем их препознаје као исту супстанцу, исти антиген, и због тога долази до алергијске реакције. Најпознатији пример за укрштену алергију јесу пеницилини и цефалоспорини. Особа која је алергична на пеницилин може алергијски реаговати и на цефалоспорине (око 8-15% пацијената), иако претходно никада није примала ту врсту антибиотика. Наиме, пеницилини и цефалоспорини имају један идентичан део молекула - бета-лактамски прстен - због кога их имуни систем препознаје као исту врсту антигена. Осим код пеницилина, укрштена алергија је забележена и између ванкомицина и теикопланина, у оквиру групе аминоглокозидних антибиотика, као и између појединих нестероидних антиинфламаторних лекова.

Најчешће клиничке манифестације алергије на лекове

Алергија на лекове се најчешће манифестује на кожи, и то као *макуло-папулозна* оспа (нпр. код алопуринола, бета-лактама, антиепилептика), *уртикарија* (нпр. код анти-биотика, антиепилептика, АСЕ инхибитора, неуромишићних блокатора, нестроидних антиинфламаторних лекова), *Стивен-Џонсонов* синдром (пликови на слузокожама и кожи, нпр. код сулфонамида, алопуринола, антиепилептика, оксикама, корти-костероида, пантопразола, трамадола) или тзв. *фиксна еруп-ција*, тј.

појава хиперпигментације увек на истом месту после поновног излагања леку (тетрациклини, сулфонамиди, несте-роидни антиинфламаторни лекови, антиепилептици). Осим коже могу бити захваћени и унутрашњи органи код алергија на лекове, тако да настају хепатитиси, нефритиси, хемолитичке анемије, тромбоцитопеније, леукопеније, или васкулитиси. Нај-зад, понекада се алергија на лек манифестује као синдром, као што су: *серумска болест* (оспа на кожи, артралгија и повишена температура, нпр. код примене хетерологих антитела, инфлик-симаба, алопуринола, тиазида), *DRESS синдром* (оспа на кожи, повишена температура, еозинофилија, лимфаденопатија, оште-ћење јетре, нпр. код сулфонамида, алопуринола, антиепилеп-тика) или *синдром налик еритематозном лупусу* (нпр. код хидралазина, прокаинамида, изониазида, лекова који блокирају ефекат тумор некроза фактора алфа).

Поступак са пацијентом алергичним на лек

Када утврдимо да је пацијент алергичан на лек помоћу кожних тестова (тест са боцкањем и интрадермални тест могу да утврде 1. тип алергије, тест са фластером на који је нанет лек може да утврди 4. тип алергије), мерењем специфичних ИгЕ антитела у плазми, или Кумбсовим тестом (2. тип алергије), прво треба прекинути даљу примену тог лека, а затим саветовати пацијенту да у будућности избегава поновну примену истог лека. Уколико постоји лек са истим или сличним деј-ством као онај који је изазвао алергију, а са другачијом хемиј-ском грађом (тако да нема опасности од укрштене алергије), пацијенту убудуће треба давати такав лек. Ако не постоји алтернативни лек, а стање пацијента захтева терапију леком који је изазвао алергију (иначе ће му живот бити угрожен), мо-жемо наставити терапију користећи поступак *десензибилиза-ције*, којим изазивамо стање привремене толеранције на лек. Некада је поступак десензибилизације био спровођен кроз интракутану и поткожну примену лека, да би се данас спроводио интравенским путем. Најпре треба направити најмање 4 разблажења лека (1:10, 1:100, 1:10,00 и 1:10,000), а затим уз премедикацију кортикостероидима и антихистаминицима почети са применом врло мале запремине највећег разблажења. Потом се дају 4 пута, са размацима од по тридесетак минута, све веће запремине истог разблажења. Онда се прелази на следеће највеће разблажење, и тако редом, док се на крају не примени пуна доза лека. Привремена толеранција ће трајати све док траје терапија леком, и за то време не треба понављати поступак десензибилизације. Ако после извесног времена од прекида терапије треба опет применити такав лек, цео поступак десензибилизације се понавља.

СТАРЕ ОСОБЕ И ЛЕКОВИ

Примена лекова код старих особа (старијих од 65 година) има извесне особености које треба поштовати како би се избегла значајна нежељена дејства. Особености могу бити ве-зане за фармакокинетику или фармакодинамику лекова.

Када су у питању **фармакокинетске** особености старих особа, оне постоје у свим фазама – апсорпцији, дистрибуцији, биотрансформацији и излучивању лекова. Код старих особа апсорпција лекова није значајно смањена у квантитативном смислу; она може бити само ***успорена***, због успореног праж-њења желуца (као последица пропадања аутономног нервног система). Према томе, није потребно мењати дозу лекова на рачун промена у апсорпцији. Међутим, код лекова који под-лежу метаболизму при првом проласку кроз јетру (нпр. пропранолол), због смањеног протока крви кроз јетру код старих особа интензитет метаболизма се може смањити, па лек достиже више концентрације у крви после оралне примене.

На дистрибуцију лекова код старих утичу промене у саставу телесних течности и ткива. Масно ткиво чини већи проценат телесне масе него у младости: код мушкараца оно се повећава са 18 на 36%, а код жена са 36 на 48%. Услед тога се повећава волумен дистрибуције липосолубилних лекова, што резултира њиховим дужим задржавањем у организму старе особе. То је посебно значајно за психотропне лекове. Дуже за-државање психотропних лекова доводи до продужења њиховог деловања.

Садржај воде у организму старе особе се просечно сма-њује за 15%, што за последицу има смањење волумена дистри-буције хидрофилних лекова и пораст њихове концентрације у крви. То је примећено приликом примене већине антибиотика, литијума и циметидина.

Смањење мишићне масе код старих особа утиче на сма-њење волумена дистрибуције лекова који се везују за мишиће, какав је, на пример, дигоксин. Због тога расте концентрација таквих лекова у крви, и њихов ефекат на циљна ткива.

Због смањене концентрације албумина у серуму старих особа (за чак 25%), лекови који се у високом проценту везују за албумине ће имати већу слободну фракцију него код младих особа. Тиме ће њихов ефекат бити израженији, па им треба пропорционално смањити дозу. Примери таквих лекова су: вар-фарин, петидин, фенитоин и дигоксин.

Са годинама у јетри се смањује капацитет ензима који катализују реакције биотрансформације прве фазе (пре свега оксидационих ензима),

док се капацитет за реакције коњугације не мења. Такође, код старих особа се смањује проток крви кроз јетру, што додатно успорава метаболизам једног броја лекова. Последица ових промена је знатно продужење времена полу-елиминације неких лекова, што значи да треба смањити њихову дозу. Екстремни пример таквих лекова су бензодиазепини (пре свега диазепам), чије време полу-елиминације се продужава чак 2-4 пута! Други важан пример је кардиотоник дигоксин, чије време полу-елиминације се код старих особа продужава са 52 на 73 часа.

На крају, екскреторна способност бубрега старих људи је знатно смањена. Почев од 36. године, клиренс креатинина опада за 1% сваке године; то значи да, рецимо, особа стара 70 година има за 35% мањи клиренс креатинина од младе особе. То даље значи да дозу оних лекова који се елиминишу преко бубрега треба смањити за онолико процената за колико година болесник прелази четрдесету. У следећој табели су наведени лекови чију дозу треба смањити за одређени проценат код старих особа, јер се елиминишу преко бубрега.

Када је у питању дејство лекова (**фармакодинамика**), старе особе су посебно осетљиве на супстанце са ефектом на централни нервни систем. Зато њима треба смањити дозе психотропних лекова, посебно оних са седативним дејством (бензодиазепини, барбитурати, трициклични антидепресиви). Лекови који и иначе имају нежељена дејства на централни нервни систем, та дејства чешће испољавају код старих (нпр. кардиотонички гликозиди чешће доводе до психотичних реакција код старих особа).

ЛЕКОВИ ЧИЈУ ДОЗУ ТРЕБА ПРИЛАГОДИТИ КОД СТАРИХ ОСОБА, ЈЕР СЕ ЕЛИМИНИШУ ПРЕКО БУБРЕГА		
Ацикловир	Амилорид	Каптоприл
Атропин	Баклофен	Ципрофлоксацин
Хлорпропамид	Хлорокин	Пеницилини
Еналаприл	Дигоксин	Тетрациклин
Фуросемид	Етамбутол	Цефалоспорини
Метотрексат	Мидазолам	Метформин
Нитрофурантоин	Ранитидин	Прокаинамид
Триамтерен	Аминогликозиди	Тиазидни диуретици

Због готово редовно присутне атеросклерозе коронарних артерија, стари су осетљивији на лекове који делују позитивно инотропно, хипертензивно, хипотензивно (нагли пад притиска доводи до слабије

перфузије миокарда и инфаркта) или арит-могено. Тако је описано доста смртних случајева особа старијих од 45 година од инфаркта миокарда услед претеране употребе аеросола са агонистима адренергичких бета-рецептора (нпр. орципреналин) код напада астме. С друге стране, старе особе су посебно осетљиве на негативно инотропно дејство бета-блокатора.

Нежељена дејства лекова су чешћа код старих особа. Статистика говори да су озбиљна нежељена дејства (она која доводе до хоспитализације или смртног исхода) два пута чешћа код старих особа, у односу на млађе од 40 година. Посебно је примећена већа учесталост упале дебелог црева после примене антибиотика. Највероватнији узрок веће учесталости нежељених дејстава је знатно већа употреба лекова код старих особа.

Да би се избегла нежељена и токсична дејства лекова код старих особа, лекари треба да се придржавају одређених прин-ципа у примени лекова:

- прописивати лекове старим особама само ако је то заиста потребно, и ако добро познајете његову фармакокинетику код старих;
- прописивати што мање лекова;
- прописивати најмање препоручене дозе лекова;
- после увођења новог лека, често контролисати пацијента;
- увек имати на уму да многи лекови могу ослабити когнитивне функције старих пацијената, а понекад изазвати и делиријум;
- не прописивати старим особама лекове који се налазе на листи коју је формирао канађанин Beers у двадесетом веку, а која је касније међународно призната и допуњава се на сваке 2 године. Ова листа обухвата лекове чија примена код старих доноси више штете него користи (доступно на веб страници Америчког геријатријског друштва).

ДЕЦА И ЛЕКОВИ

Када је у питању примена лекова код деце, пре свега треба разумети да постоје велике разлике у фармакокинетици и фар-макодинамици у појединим фазама развоја детета. Популарно речено, деца нису мали одрасли људи, одојчад (од 2. месеца живота до краја 1. године) нису мала деца, новорођенчад (од рођења до краја 1. месеца) нису мала одојчад, а превремено рођена деца нису мала новорођенчад. Превремено рођена деца имају свега 10% гломеруларне филтрације новорођенчета, а процеси глукуронидације су екстремно неразвијени. Међутим, многе функције су неразвијене и код новорођенчета (гломеру-ларна филтрација је свега 50% вредности код одраслих), да би се тек средином 1. године живота оне

развиле до нивоа који одговара функцијама одрасле особе.

Деца су посебно осетљива на лекове у току прве године живота, због успорене елиминације. С друге стране, од 2. до 12. године, клиренс лекова код деце је већи него код одраслих, да би у пубертету дошло до наглог смањења клиренса до вредности које имају одрасли. Зато деца у периоду од 2. до 12. године често захтевају веће дозе лекова по килограму телесне тежине од одраслих.

Превремено рођена деца, новорођенчад и одојчад имају знатно већи проценат воде у организму од одраслих; такође су смањени количина масног ткива и концентрација албумина у плазми, који слабије везују лекове него код одраслих. Због већег процента воде, већи је волумен дистрибуције многих ле-кова, па је потребно терапију започињати ударном дозом. Ударну дозу међутим треба пажљиво одредити, јер због мањег везивања лекова за албумине концентрација слободног лека у плазми може порасти до токсичног нивоа.

Превремено рођеној деци и новорођенчади ***не треба давати интрамускуларне ињекције***, јер због слабо развијене мускулатуре апсорпција лека са места примене није предвидљива.

Превремено рођена деца имају изузетно танку кожу, кроз коју се лекови далеко брже апсорбују него код новорођенчади. Описани су случајеви цијанозе код превремено рођене деце због анилинских боја на болничкој постељини, које су се апсорбовале кроз кожу и изазвале метхемоглобинемију.

У ефектима неких лекова постоје специфичности у детињству. Барбитурати и антихистаминици (који код одраслих делују седативно) код деце изазивају ексцитацију и хипе-рактивност. Хронична терапија фенобарбитоном омета учење и нормално понашање деце; хронична кортикостероидна тера-пија им успорава раст. Примена антидепресива треба да буде веома опрезна код адолесцената: примећена је већа учесталост самоубистава него код одраслих особа које користе ове лекове.

Због свих ових специфичности, дозе лекова код деце треба прилагодити узрасту и телесној тежини. Мада постоје формуле за израчунавање доза за децу изведене из доза за одрасле на основу телесне тежине (Кларкова формула: $Д_д = Д_о$ x ТТ/70) или старости детета (Јунгова формула: $Д_д = Д_о$ x С/(С+12)), оне нису довољно поуздане за рутинску примену и теже да субдозирају лекове. Најсигурнији начин за дозирање је употреба искуствених доза за сваки узраст детета, одређених кроз дуготрајну педијатријску праксу у већини земаља.

Известан број лекова је контраиндикован за примену код деце. То су:

• тетрациклини (јер се таложе у костима и зубима у време раста; зуби постају жућкасто пребојени, глеђ је хипопластична)

• хинолонски антибиотици и уроантисептици (пипемидна киселина, ципрофлоксацин, олфлоксацин и други се не примењују код особа млађих од 17 година јер ометају развој зглобних хрскавица)

• ацетилсалицилна киселина (код деце млађе од 8 година која имају вирусну инфекцију примена аспирина носи висок ризик од појаве Рејовог синдрома - хепатореналне инсуфицијенције)

• хлорамфеникол је релативно контраиндикован код новорођенчади. Наиме, може се примењивати под условом да му се концентрације у серуму контролишу. Ако то није могуће, услед незрелости ензима који врше коњугацију хлорамфеникола у јетри, може доћи до кумулације овог лека у организму новорођенчета (јер је тешко прецизно дозирати лек) и оштећења виталних органа (бубрега, јетре, срца) које се манифестује смртоносним „синдромом сиве бебе"(анемија и кардиоваскуларни колапс).

Неки лекови код деце испољавају специфична нежељена дејства, која треба познавати:

• фуросемид може изазвати нефрокалцинозу;

• индометацин може изазвати инсуфицијенцију бубрега или перфорацију црева;

• фенитоин изазива задебљање лобање и грубе црте лица;

• валпроат може изазвати хепатотоксичност код млађих од две године;

• цефтриаксон код одојчади може довести до настанка преципитата у жучној кесици (калцијум-цефтриаксона), јер у жучи постиже концентрације изнад граничних вредности за почетак кристализације; ови преципитати спонтано нестају по прекиду примене цефтриаксона.

Многи лекови немају одобрене индикације код деце, зато што нису спроведене клиничке студије на деци, па произвођачи лекова избегавају да апликују код надлежних државних органа за индикације код деце. То укључује и разне оралне форме лекова, које нису прилагођене деци. Пошто у стварности постоји потреба, такви лекови се ипак дају деци ван индикационог подручја, али је онда за све евентуалне лоше последице одговоран лекар који прописује терапију. Код деце се препоручује пре свега примена течних облика лекова оралним путем, јер млађа деца често не умеју да прогутају таблете или капсуле, и постоји ризик од аспирације. Када на тржишту лекова нема течних облика, апотекар може од таблете или капсуле направити прашак, који се затим помеша са конституенсом

(фармаколошки инертна супстанца) и подели на појединачне дозе. Појединачне дозе у прашкастом облику се онда могу помешати са течношћу и дати детету без ризика од аспирације. Овакав начин припреме прашкастих доза за децу од чврстих дозних облика за одрасле се назива ***тритурација***. Најсигурније препоруке за дозирање појединачних лекова код деце ван одобрених индикација и дозних форми се налазе у књизи British National Formulary for Children. Ова књига се може лако набавити преко предузећа која се баве увозом књига или путем онлајн куповине.

ЛЕКОВИ И ЖЕНСКИ ПОЛ

Ван периода гравидитета, женски пол се у фарма-котерапијском смислу мало разликују од мушког пола. До сада је примећено да је ренални клиренс лекова код жена за око 10% мањи него код мушкараца. Жене су осетљивије на етанол после оралне употребе јер се код њих алкохол веома мало метабо-лише у зиду желуца; код мушкараца, значајан део унетог ета-нола се разгради већ у зиду желуца под дејством гастричне алкохолне дехидрогеназе. Поред тога, примећено је да жене имају мању киселост желудачног сока и да им се желудац спорије празни; такође, естрогени делују двојако на цитохроме: смањују активност CIP 2C19 у јетри, па метаболизам неких лекова може бити нешто успоренији, али зато повећавају активност цитохрома CIP 2A6 и убрзавају метаболизам лекова који су супстрат ове изоформе цитохрома, нпр. никотина. Наведене промене у метаболизму лекова су далеко више изра-жене у трудноћи, када су концентрације естрогена у крви много веће.

Права специфичност жена у погледу медикаментозне терапије настаје у гравидитету и током лактације. Пре свега, мењају се услови под којима се одвија кретање лека у орга-низму. Мотилитет гастроинтестиналног тракта је успорен у односу на стање пре трудноће. Количина телесне воде расте и за 8 литара, а повећава се и проток крви у кожи. Волумен крвне плазме расте, а концентрација албумина опада и до 10 грама на литар. Услед високе концентрације естрогена и прогестерона у крви долази до повећања клиренса неких лекова; на пример, да би се одржале терапијске концентрације у крви, потребно је повећати дозу антиепилептика у другој половини трудноће.

Од трећег месеца трудноће у јетри фетуса почиње да се одвија метаболизам лекова које је мајка унела у свој организам. Пошто се после метаболизма у феталној јетри лекови излуче у амнионску течност коју

фетус потом гута, постоји тенденција да се неки лекови нагомилавају у ткивима фетуса. То је до сада показано за пеницилине, цефалоспорине и антиретровирусне лекове, али нису познате последице тог феномена.

Плацента не представља значајну баријеру за пролаз лекова; практично се може сматрати да сваки лек који мајка унесе доспева и у крвоток фетуса. У току прве две недеље од оплођења лекови или доведу до смрти и елиминације заметка или (ако заметак преживи) не остављају никакве последице на плоду. У следећих 10 недеља трудноће (прво тромесечје) један број лекова (које називамо тератогеним) може изазвати сметње у развоју плода које се манифестују на рођењу малформацијама (тзв. конгениталне малформације). Зато је ових 10 недеља најризичнији период у развоју плода. У друга два тромесечја трудноће неки лекови могу деловати токсично на ткива плода и довести до мањих (микроскопских и функционалних) оште-ћења, обично ЦНС-а и ока (јер се њихов развој обавља током целе трудноће). Због свега реченог, сваки лекар треба да зна које лекове сме а које не сме примењивати током гравидитета. Детаљне табеле са препорукама за примену лекова у трудноћи се могу наћи у публикацијама Агенције за лекове (нпр. у "Фар-макотерапијском водичу") или у Британском националном формулару (British National Formulary-BNF), које лекари треба да набављају на две до три године. Ипак, лекови за које данас знамо да имају јако изражен тератогени или фетотоксични потенцијал су: АЦЕ инхибитори и блокатори рецептора за ангиотензин, цитостатици, антиепилептици, кумарини и литијум.

Штетно дејство лекова на плод подлеже одређеним принципима: (1) постоји зависност штетног ефекта од дозе; (2) лек може изазвати штетно дејство само у одређеној фази развоја плода, када постоји рецептор на који ће лек деловати; (3) механизам дејства лека одређује до какве врсте поремећаја ће доћи (на пример, постоји 18 основних сигналних путева који су важни за развој органа и код животиња и код човека).

Када је у питању лактација, проблем је донекле другачији. Известан број лекова који су јако поларни (нпр. аминогли-козиди) слабо продире у млеко, па се могу примењивати код мајке у току лактације. Већина лекова ипак доспева у млеко у значајној мери; многи липосолубилни лекови у млеку постижу исту концентрацију као у плазми (антидепресиви нпр.) или се чак у њему концентришу. С обзиром да је pH млека око 7.2, у њему ће се концентрисати и они лекови који су слабе базе. У млеко више пролазе лекови са мањим волуменом дистрибуције, који су у мањој мери везани за протеине плазме. Од лекова који у великој мери продиру у млеко истичу се: литијум, метимазол, јод, соталол, атенолол и други. Детаљне табеле са

препорукама за примену лекова у лактацији се такође могу наћи у горе наведеним публикацијама.

УВОЂЕЊЕ НОВИХ ЛЕКОВА У КЛИНИЧКУ ПРАКСУ

Развој новог лека је веома скуп и дуготрајан процес. Про-сечно трајање развоја лека износи око 8 година, док се трошкови крећу око 800 милиона долара. Пре него што се новосинтетисани лек уведе у праксу, он мора да прође кроз неколико фаза које често трају више година. Пре свега, лек мора да се испита на животињама. Потребно је испитати ***ефекте лека*** ин виво и ин витро, и његову ***фармакокинетику*** код животиња. Неколико група животиња треба изложити великим дозама лека како би се утврдили његови *акутни токсични ефекти* - то су тзв. студије акутне токсичности. Дру-ге групе животиња се излажу испитиваном леку у дугом временском периоду како би се уочила евентуална *хронична токсична дејства* (студије хроничне токсичности). Због значај-них разлика у биохемијским механизмима између животиња и човека потребно је да се ове врсте експеримената спроводе на бар две различите врсте, од којих једна не припада глодарима (најчешће су то пси или мајмуни)

Нови лек треба испитати и на гравидним животињама, да би се проверило постоји ли склоност ка изазивању мал-формација код потомства, тј. да би се видело да ли је лек ***тератоген***. Пошто микроорганизми брзо расту (после сваких 30 минута настаје нова генерација бактерија), њихове културе се излажу леку да би се установио његов ***мутагени потен-цијал***, тј. учесталост мутација у свакој следећој бактеријској генерацији. Потребно је испитати и утицај лека на репродук-тивне функције код животиња, тако да се он даје бар двема генерацијама без прекида и прати се број и виталност потомака; то су студије ***репродуктивне токсичности***. На крају, потребно је утврдити и ***канцерогени потенцијал*** новог лека: његову способност да код експерименталних животиња доведе до појаве малигних тумора.

Тек пошто се спроведу сви тестови на животињама и пошто се добије одобрење независног Етичког комитета, може се приступити клиничком испитивању лекова. Клиничко испи-тивање се спроводи у 4 фазе:

1. фаза: Лек се даје малом броју здравих добровољаца како би се утврдила његова фармакокинетика (апсорпција, дистрибуција, биотрансформација и елиминација) у хуманом организму.

2. фаза: Лек се даје малој групи болесника како би се утврдила његова ефикасност у сузбијању болести за коју се претпоставља да је делотворан. У овој фази се лек обично даје у неколико различитих доза, како би се утврдило да ли постоји зависност ефекта од дозе и која од доза има најбољу ефикасност.

3. фаза: Овој фази се може приступити само ако је лек у претходној фази показао задовољавајућу ефика-сност. Лек се сада даје великом броју болесника који су изабрани методом случајног избора. Ефекти новог лека код ових болесника се упоре-ђују са ефектима до тада коришћеног метода лечења код друге групе болесника (нпр. са до тада најефикаснијим леком), као и са природним током болести код треће групе болесника која је без терапије, тј. прима само ***плацебо*** (плацебо је нека индиферентна супстанца /сахароза, скроб и сл/ без фармаколошког дејства која споља изгле-да као и нови лек, тако да болесници који га узимају сматрају да уносе делотворан лек). Понекада се примена плацеба мора изоставити из етичких разлога, јер није оправдано примењи-вати га код болесника код којих знамо да ће доћи до прогресије болести током студије; у таквим случајевима се нови лек упоређује само са до тада најефикаснијим леком. Упоређивање се може обавити тзв. ***једноструко-слепом*** методом, када лекари који спроводе студију знају који болесници примају нови лек, а који стари лек или плацебо, док болесници то не знају. Да би се постигла већа објективност, кад год је могуће треба испитивање спроводити по тзв. ***двоструко-слепој*** методи. У таквој студији ни лекари ни болесници не знају током извођења студије који болесници примају нови лек, који стари лек, а који плацебо. Тек на крају студије се отворе запечаћени коверти са шифрама које омогућавају разврставање болесника по групама.

Понекада се клиничке студије планирају по принципу «укрштеног дизајна» (енглески "cross-over design"): у првом периоду студије једна група прима лек који се испитује (нови лек), а друга плацебо (или до тада најефикаснији лек, тзв. активни компаратор), да би после тзв. "пе-риода испирања" од неколико дана или недеља, када пацијенти не примају више ни један лек, наступио други период студије у коме она група која је примала нови лек сада прима плацебо, а она група која је примала плацебо сада прима нови лек. Укрштени дизајн омогућава бољу процену ефеката лекова и елиминацију тзв "збуњујућих" фактора који могу утицати на ефекат лекова (нпр. навике пацијената).

4. фаза: Ако се лек у 3. фази покаже ефикаснијим од постојећег начина лечења, а не више токсичан, одобрава се његово увођење у клиничку праксу. Од тог тренутка почиње 4. фаза клиничког испитивања: дугогодишње праћење нежељених дејстава лека. Понекад се тек после више година покаже да је лек сувише токсичан, па се повуче из употребе.

СПЕЦИЈАЛНА ФАРМАКОЛОГИЈА

АУТОНОМНИ НЕРВНИ СИСТЕМ

Нервни систем се може поделити на централни (мозак и кичмена мождина) и периферни, који има два дела: соматски и аутономни. Соматски нервни систем омогућава контролу вољ-них покрета, док аутономни нервни систем одржава сталност унутрашње средине, тј. хомеостазу. Аутономни нервни систем има два дела: симпатикус и парасимпатикус. Оба дела контролишу функције унутрашњих органа без учешћа свести, тј. регулишу рад кардиоваскуларног система, гастроинтести-налног тракта, метаболизма, температуру тела и секрецију егзо-криних жлезда.

Центри симпатикуса се налазе у бочним роговима кич-мене мождине (од 8. вратног до 2. лумбалног сегмента). Њих сачињавају такозвани преганглијски неурони чији аксони излазе из кичмене мождине и долазе до ганглија. Симпатичке ганглије чине два ланца са по 22 ганглије, смештене са бочне стране кичменог стуба. На завршецима ових аксона излучује се неуротрансмитер ацетилхолин. Он се везује за никотинске рецепторе на неуронима ганглија и активира их. Неурони ганглија затим шаљу своје аксоне до периферних органа (срца, гастроинтестиналног тракта, итд). На завршецима ових аксона излучује се неуротрансмитер норадреналин који се везује за алфа или бета рецепторе на мембрани ћелија периферних органа (глатке мишићне ћелије, ћелије егзокриних жлезда и др). Везивање за алфа или бета рецепторе резултује активацијом или инхибицијом ових ћелија (на пример, глатке мишићне ћелије се контрахују или релаксирају, ћелије егзокриних жлезда повећавају или смањују своју секрецију, итд).

Активација једног преганглијског неурона симпатичког нервног система као последицу има активацију већег броја ганглијских ћелија, што у крајњем доводи до активације још већег броја ефекторних ћелија периферних органа. Активност започета у центрима симпатикуса се експоненцијално шири преко преганглијских и постганглијских влакана, активирајући *истовремено више* ткива и органа.

Норадреналин се синтетише у завршецима постган-глијских нервних влакана симпатичког нервног система, из аминокиселине тирозина. Тирозин улази у завршетак активним транспортом, а затим се у цитосолу под дејством тирозин хидроксилазе претвара у дихидроксифенилаланин (ДОПА). ДОПА се даље под дејством ДОПА-декарбоксилазе претвара у допамин. Допамин затим активним транспортом бива унет у синаптичке

везикуле, где се под дејством допамин-бета-хидро-ксилазе претвара у норадреналин.

Када се активира ганглијска ћелија симпатичког нервног система, она шаље акциони потенцијал дуж свог аксона до његовог завршетка. Када се завршетак аксона деполарише, кал-цијум из екстраћелијског простора улази у завршетак, и доводи до егзоцитозе везикула са норадреналином. Норадреналин се ослобађа у синаптичку пукотину, и делује на своје рецепторе на постсинаптичкој и пресинаптичкој мембрани.

Дејство норадреналина престаје услед његовог преласка (преузимања) у пресинаптички завршетак (тај процес се назива „преузимање 1") или у околне ћелије („преузимање 2"). Нор-адреналин преузет у пресинаптички завршетак инактивира ензим моноамино-оксидаза (МАО), а норадреналин преузет у околне ћелије ензим катехол-О-метил трансфераза (COMT). МАО отклања амино групу из амина, и уводи кисеоник уместо ње. COMT додаје метил групу на хидроксилну групу катехол-ског нуклеуса.

Део симпатичког система представља и медула надбу-брежне жлезде, коју условно можемо схватити као измењену симпатичку ганглију. Преганглијска влакна симпатикуса која долазе у медулу надбубрега ослобађају ацетилхолин на својим завршецима; ацетилхолин се затим везује за никотинске рецеп-торе на ћелијама медуле и активира их. Ћелије медуле одгова-рају секрецијом адреналина у крвоток. Пошто се адреналин секретује директно у крв, сматрамо га хормоном, за разлику од норадреналина, који се ослобађа из симпатичких нервних завршетака у синаптичку пукотину, и делује као неуро-трансмитер.

Адреналин се од норадреналина хемијски разликује само по једној метилној групи више. Оба једињења, као и њихов прекурсор допамин, у свом молекулу имају катехол (бензолов прстен са две OH-групе), па се називају једним именом ***катехоламини***.

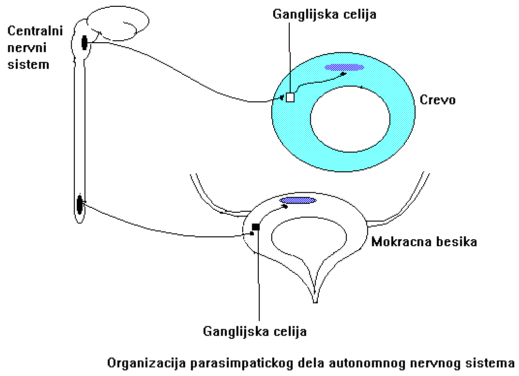
Центри парасимпатикуса се налазе у једрима неких кранијалних нерава (nn. occulomotorius, facialis, glossopharyn-gicus et vagus) и у бочним роговима сакралног дела кичмене мождине (сегменти C_2-C_4). Неурони из центара шаљу своје аксоне до самих периферних органа (слика 17). У зидовима периферних органа (желудац, црева, бронхије, мокраћна бешика и др) се налазе ганглијске ћелије, са којима ступају у синап-тички контакт аксони неурона из центара парасимпатикуса. На завршецима ових аксона излучује се ацетилхолин, који затим активира никотинске рецепторе на ганглијским ћелијама. Ганглијске ћелије пружају кратке аксоне који се завршавају на ефекторним ћелијама: ћелијама миокарда, глатким мишићним ћелијама и ћелијама егзокриних жлезда. На завршецима аксона

ганглијских ћелија ослобађа се неуротрансмитер ацетилхолин, који се затим везује за мускаринске рецепторе на ефекторним ћелијама. Дејство ацетилхолина на рецепторе престаје релативно брзо, јер га разграђује ензим ацетилхолинестераза који се налази тик уз рецепторе.

Ацетилхолин се синтетише у цитоплазми нервног завр-шетка, из холина и ацетил-коензима А, под каталитичким деловањем холин-ацетилтрансферазе. Синтетисани ацетилхо-лин затим активним транспортом улази у пресинаптичке везикуле, одакле се ослобађа после деполаризације нервног завршетка и уласка калцијума.

$$CH_3 - COO - CH_2 - CH_2 - N^+ - (CH_3)_3$$

Ацетилхолин



Слика 17. Парасимпатички нервни систем

Никотински рецептори

Никотински рецептори се налазе на ганглијским ћелијама и симпатичког и парасимпатичког нервног система. Спадају у групу рецептора-јонских канала. Име су добили по никотину, алкалоиду из дувана, који их може активирати. У физиолошким условима њих активира ацетилхолин који се ослобађа са завр-шетака преганглијских нервних влакана. Дејство ацетилхолина резултира активацијом ганглијске ћелије и трансмисијом импулса до ефекторних ћелија у периферним органима. Нико-тински рецептори се налазе и на ћелијама медуле надбубрега где њихова стимулација доводи до ослобађања адреналина.

Локализација, функција и врсте алфа и бета рецептора

И алфа и бета рецептори спадају у групу рецептора ве-заних за Г-протеине. Постоје две основне врсте алфа рецеп-тора: алфа$_1$ и алфа$_2$. Алфа$_1$ рецептори се налазе на мембрани глатких мишића артерија и вена које исхрањују унутрашње органе. Њихова активација норадреналином доводи до пораста концентрације инозитол трифосфата и јона калцијума унутар глатке мишићне ћелије, вазоконстрикције и пораста крвног притиска. Осим тога, алфа$_1$ рецептори се налазе у сфинктеру мокраћне бешике где њихова активација резултира отежаним мокрењем. Алфа$_2$ рецептори се налазе на пресинаптичким завршецима влакана аутономног нервног система и њихова активација доводи до инхибиције ензима аденилил-циклазе и смањења ослобађања неуротрансмитера.

У неким крвним судовима (нпр. коронарним артеријама) се осим алфа$_1$ рецептора налазе и алфа$_2$ рецептори; делом су локализовани на мембрани ендотелних ћелија (њихова актива-ција доводи до ослобађања азот-моноксида, који затим релак-сира глатке мишићне ћелије у зиду артерије, тј. изазива вазодилатацију), а делом на глатким мишићним ћелијама, које контрахују када их активира норадреналин и доводе до вазоконстрикције.

У гастроинтестиналном тракту алфа$_1$ рецептори се налазе на глатким мишићним ћелијама сфинктера; њихова активација доводи до контракције сфинктера. Алфа$_2$ рецептори су присут-ни на ганглијским ћелијама, где смањују ослобађање ацетил-холина, а тиме инхибирају перисталтику.

Мање значајне улоге алфа$_1$ рецептора су везане за контракцију m. dilatator pupillae (и последично ширење зенице), појачање снаге контракције срчаног мишића, убрзање метабо-лизма глукозе, контракцију унутрашњег сфинктера мокраћне бешике и контракцију m.erector pili (последица је кострешење длака).

Постоје три подтипа алфа 1 рецептора (А, B и D) и три подтипа алфа$_2$ рецептора (А, B и C). Од подтипова алфа 2 рецептора једино Б подтип се може наћи на постсинаптичкој мембрани.

Бета рецептори постоје у три облика: бета$_1$, бета$_2$ и бета$_3$. Сви ови облици рецептора су повезани са стимулацијом интраћелијског ензима аденилил-циклазе који ствара cAMP из ATP-a. Бета$_1$ рецептори се налазе у срцу и на ћелијама јук-стагломеруларног апарата бубрега; њихова активација доводи до убрзања рада срца, повећања снаге контракције, повећања брзине спровођења и повећања раздражљивости срчаних ћелија. Активација бета$_1$ рецептора у бубрегу доводи до пове-ћања секреције ренина, што има за последицу пораст крвног притиска. Бета$_2$ рецептори се

налазе на глатким мишићним ће-лијама бронхија где доводе до релаксације и бронходилатације. Осим тога, има их на мишићу утеруса, мокраћне бешике (релаксирају их) и у крвним судовима који исхрањују екстремитете (доводе до вазодилатације). Бета$_3$ рецептори се налазе на ћелијама масног ткива; њихова активација је праћена повећањем интензитета липолизе.

Бета$_2$ рецептора има и на попречно-пругастим мишићним ћелијама, где повећавају улазак јона калијума у саркоплазму. На ћелијама јетре бета$_2$ рецептори активирају процес гликогенолизе, што има за последицу пораст гликемије. Такође, мањи број бета$_2$ рецептора се налази у миокарду, где, као и бета$_1$ рецептори, појачавају снагу контракције.

Секрецију инсулина из ендокриних ћелија панкреаса стимулишу бета рецептори, а инхибирају алфа$_2$ рецептори.

Рецептори парасимпатичког нервног система

На ефекторним ћелијама периферних органа (срце, гастроинтестинални тракт, бронхије, мокраћна бешика и др.) налазе се мускарински рецептори које активира ацетилхолин. Мускарински рецептори спадају у групу рецептора везаних за Г-протеине. Име су добили по алкалоиду печурке Amanita muscaria, мускарину, који их активира. Постоји 5 типова мускаринских рецептора (M$_1$, M$_2$, M$_3$, M$_4$, M$_5$). Стимулација **$\mathbf{M_1}$, $\mathbf{M_3}$ и $\mathbf{M_5}$** рецептора повећава концентрацију инозитол-трифосфата и диацилглицерола у цитоплазми (што доводи до пораста концентрације калцијума у цитоплазми), и активира аденилат циклазу, док стимулација **$\mathbf{M_2}$ и $\mathbf{M_4}$** рецептора инхибира активност аденилат циклазе (стимулација M$_2$ рецептора додатно отвара канале за јоне калијума). M$_1$ рецептори се налазе у мозгу, на аутономним ганглијама, на паријеталним ћелијама у слузокожи желуца и на глатким мишићним ћелијама гастроинтестиналног тракта. Њихова стимулација под дејством ацетилхолина доводи до повећања секреције хлороводоничне киселине и до контракције глатких мишића. M$_2$ рецептори се налазе пре свега у срцу где њихова стимулација доводи до успорења срчаног рада, смањења снаге срчане контракције, успорења спровођења и смањења раздражљивости срчаних ћелија. Осим у срцу, M$_2$ рецептори се налазе у мозгу и ауто-номним ганглијама. M$_3$ рецептори се налазе на глатким мишићним ћелијама респираторног, гастроинтестиналног и генитоуринарног тракта; њихова стимулација доводи до контракције. Осим на глатким мишићним ћелијама, M$_3$ рецептори се налазе на егзокриним жлездама, у мозгу и на ендотел-ним ћелијама. M$_4$ рецептори су присутни у мозгу и на аутономним ганглијама, а M$_5$ рецептори само у мозгу.

Клинички значајни лекови који делују преко симпатичког нервног система

Лекови који имитирају ефекте активације симпатичког нервног система се називају ***симпатомиметици***. Они могу деловати директно на алфа и бета рецепторе, када се називају *директним симпатомиметицима*, или пак могу изазивати ослобађање норадреналина из симпатичких нервних за-вршетака (*индиректни симпатомиметици*). **Индиректни симпатомиметици** или непосредно ослобађају норадреналин из синаптичких завршетака, или инхибирају његово отклањање из синаптичке пукотине. Амфетамин изазива ослобађање нор-адреналина из нервних завршетака, и због таквог деловања изазива тахикардију и хипертензију. Пошто продире кроз хематоенцефалну баријеру у ЦНС, поседује и централна сти-мулаторна дејства: еуфорија, губитак апетита, повећана будност, а у токсичним дозама конвулзије. Слично амфетамину делује и ефедрин; само је његово дејство знатно дуже јер се спорије метаболише.

Ефедрин је познат по томе да после једнодневне примене губи на ефекту, тј. да се депои норадреналина испразне из нервних завршетака. Такав вид толеранције, који настаје брзо (за 1 дан), се назива ***тахифилаксија***.

Кокаин блокира процес преузимања норадреналина у пресинаптички завршетак (“преузимање 1”) и тако доводи до нагомилавања норадреналина у близини рецептора. Осим тога блокира $На^{+}$ канале у мембрани неурона и тиме спречава пре-ношење импулса дуж аксона. Због ових дејстава се користио као површински локални анестетик у оториноларингологији и офталмологији: успешно анестетише слузокожу и доводи до њене деконгестије услед вазоконстрикторног ефекта.

У индиректне симпатомиметике спада и **сибутрамин**, лек који инхибира поновно преузимање норадреналина и серото-нина. Пошто продире у централни нервни систем овај лек се користи за сузбијање апетита и лечење гојазности.

Агонисти α и β рецептора су ***директни симпато-миметици***. Према хемијској грађи, могу се сврстати у катехоламине (који имају катехолски прстен: бензолов прстен са две хидрокси групе у мета-положају) и не-катехоламине. Адреналин (епинефрин) је природна супстанца која се ствара у медули надбубрега, метилацијом норадреналина. Спада у катехоламине. Активира и α и β рецепторе, али је ефекат на β-рецепторе изразитији. Доводи до стимулације срца (појачање снаге контракције, пораст фреквенције рада срца, пораст брзине спровођења у срцу и пораст раздражљивости), вазодила-тације у скелетним мишићима ($β_2$-ефекат)

и вазоконстрикције у кожи и унутрашњим органима (α_1-ефекат). Као резултанта ових ефеката јављају се тахикардија и пораст систолног крвног притиска. Због поменутих дејстава адреналин се користи у терапији анафилактичког шока и застоја срца (пошто се у диге-стивном тракту разграђује, примењује се само парентерално - 0,3 mg интрамускуларно или 0,2 mg интравенски, разблажен физиолошким раствором у односу 1:10). Пошто активацијом β_2 - рецептора адреналин делује бронходилататорно, може се употребити за лечење напада астме. Адреналин се у малој количини додаје растворима локалних анестетика како би успорио њихову ресорпцију са места примене и тиме им продужио дејство.

Приликом примене адреналина треба знати да се он изузетно брзо метаболише, па дејство примењене дозе брзо пролази; већ после 10-20 минута треба дати нову дозу!

Агонисти α-рецептора су такође директни симпа-томиметици. Од природних супстанци највећи афинитет за α-рецепторе има катехоламин норадреналин. Он, међутим, није сасвим селективан: у мањој мери активира и β-рецепторе. Норадреналин појачава снагу контракције миокарда (уз повећање потрошње кисеоника) директним дејством на срце, и повећава и систолни и дијастолни артеријски крвни притисак, дејством на алфа1 рецепторе на глатким мишићним ћелијама крвних судова (што доводи до вазоконстрикције и повећања периферног отпора протицању крви). Услед скока крвног притиска, долази до активације барорецептора, па се рефлек-сним путем активирају парасимпатичка влакна за срце, изазивајући успорен рад срца, тј. брадикардију.

Има доста синтетских супстанци које селективно акти-вирају α-рецепторе: фенилефрин, нафазолин, ксилометазолин, метоксамин, метараминол и др. Од α-агониста у пракси се упо-требљавају само норадреналин (као интравенска инфузија, за сузбијање хипотензије током спиналне анестезије или других стања где је периферни отпор протицању крви мали; ретко се користи у терапији шока, јер је тада симпатички нервни систем већ максимално активиран, па би додатне количине адреналина само погоршале перфузију виталних органа), фенилефрин, ксилометазолин и нафазолин (у виду капи за нос, јер доводе до вазоконстрикције и деконгестије носне слузокоже). Фениле-фрин се користи и у офталмологији, ради изазивања мидријазе; међутим, треба знати да је његова примена код глаукома са затвореним углом (акутни глауком) контраиндикована, јер може додатно отежати отицање очне водице, и тиме повећати интраокуларни притисак. Основни разлог за употребу α-агониста је њихово вазоконстрикторно деловање. Главна

опасност код њихове примене лежи у могућности предозирања које доводи до опасног скока крвног притиска и крвављења у мозгу. Осим тога, норадреналин може изазвати аритмије услед стимулације β-рецептора у срцу.

Мада фенилефрин, нафазолин и ксилометазолин врло ефикасно изазивају вазокострикцију и деконгестију носне слузокоже, после престанка њиховог дејства настаје **реактивна хиперемија** носне слузокоже и још већа конгестија него пре примене ових лекова у виду капи за нос. То нагони пацијента да опет посегне за капима, и стварају се услови за настанак зачараног круга, тј. "circulus vitiosus"-а. Пацијенте неизоставно треба упозорити да капи за нос користе што краће и у што мањој дози.

Док ефекат норадреналина и адреналина траје кратко, јер их брзо разграђују МАО и COMT, дејства метараминола и метоксамина трају знатно дуже, и преко 1 часа, јер они не подлежу каталитичком дејству ова два ензима.

Блокатори α-рецептора. Блокатори α-рецептора могу блокирати и α_1 и α_2 рецепторе (фентоламин, феноксибензамин) или само α_1 (празосин, теразосин, доксазосин, тамсулосин, ура-пидил) односно α_2 рецепторе (јохимбин). α_2 селективан блокатор јохимбин се у медицинској пракси не користи, али се злоупотребљава због својих стимулативних дејстава на цен-трални нервни систем (иритабилност, повећана моторна активност, тремор) јер се погрешно сматра да поседује афродизијачно дејство. Фентоламин и феноксибензамин се користе само за лечење и преоперативну припрему болесника са феохромоцитомом (тумором медуле надбубрега). У крви болесника са овим тумором се налази велика концентрација адреналина и норадреналина због чега болесник има изразито висок крвни притисак који може довести до крвављења у мозгу. Применом фентоламина интравенским путем може се брзо (али краткотрајно) контролисати крвни притисак и свести на нормалне вредности. То се користи у току хируршке интервенције којом се тумор одстрањује (1 сат пре операције примени се 10 mg фентоламина интравенски). Током дужег вре-менског периода, док се припрема за операцију, болесник може да узима феноксибензамин орално (почетна доза је 10 mg/12 часова, постепено се повећава до 1-2 mg/kg/dan). Он има дуготрајно дејство (преко 24 часа) јер иреверзибилно блокира α-рецепторе. Фентоламин и феноксибензамин се не користе за лечење есенцијалне хипертензије јер имају изразито нежељено дејство - рефлексну тахикардију. Оба лека доводе до изразитог пада крвног притиска (ортостатска или постурална хипотензија) што активира барорецепторе у аортном луку и каро-тидном синусу

и рефлексним путем изазива убрзање рада срца. Ову тешкоћу превазилазе делимично α_1-селективни блокатори празосин и теразосин. Празосин не блокира пресинаптичке α_2 рецепторе, тако да висок ниво ослобођеног норадреналина услед блокаде постсинаптичких $_1$-рецептора слободно акти-вира α_2 рецепторе и инхибира даље ослобађање норадреналина. Услед тога, рефлексна тахикардија је много мање изражена него код неселективних α-блокатора.

Поред селективне блокаде алфа$_1$ рецептора, у већим до-зама празосин делује директно вазодилататорно: у глатким мишићним ћелијама крвних судова инхибира фосфодиестеразу, повећава ниво цикличних нуклеотида и релаксира ћелије. Празосин се са успехом користи за лечење есенцијалне хипертензије, али и за третман Рејноове болести (хиперак-тивност симпатичког нервног система која резултира вазокон-стрикцијом на прстима руку).

С обзиром да блокада $_1$-рецептора у мишићној капсули простате доводи до релаксације, празосин олакшава мокрење код болесника са хипертрофијом простате. И празосин, и остали селективни α_1-блокатори, се могу користити за симпто-матско лечење опструкције код хипертрофије простате; бло-кадом алфа$_1$ рецептора у унутрашњем сфинктеру уретре они олакшавају мокрење. Посебно је за ову индикацију користан тамсулосин, који селективно блокира алфа$_{1А}$ рецепторе (који доминирају у унутрашњем сфинктеру уретре), док му је ефекат знатно мањи на алфа$_{1Б}$ рецепторе, доминантне на глатким мишићним ћелијама крвних судова.

Доза празосина за лечење хипертензије је обично 1 мг/8 часова орално, али се може повећати до 20 мг/дан уколико се са мањим дозама не постигне задовољавајући ефекат. Веома је важно знати да после прве дозе празосина може доћи до изузетно великог пада крвног притиска; да би се то избегло, прву дозу празосина болесник треба да узме непосредно пре одласка на спавање.

И празосин може изазвати постуралну хипотензију као нежељено дејство (појава да се при заузимању усправног поло-жаја крвни притисак додатно смањује, па услед смањене перфузије мозга пацијент осећа вртоглавицу и нестабилност; ретко може доћи и до губитка свести), али се она јавља знатно ређе и у блажем облику него код примене феноксибензамина или фентоламина. Постурална хипотензија се знатно чешће јавља ако пацијент има дефицит натријума (нпр. код дехидра-тације, дуготрајне примене диуретика или дуготрајне дијете без соли).

Урапидил је алфа 1 блокатор за парентералну примену, који се користи у лечењу хипертензивне кризе. Поред блокаде алфа 1 рецептора, урапидил

делује и централним механизмом, јер смањује активност симпатикуса.

Агонисти β рецептора. Агонисти β-рецептора могу бити неселективни (активирају и $β_1$, и $β_2$ и $β_3$ рецепторе: изопрена-лин и орципреналин), могу активирати само $β_1$ (добутамин) или само $β_2$ рецепторе (салбутамол, фенотерол, хексопреналин, ритодрин). Неселективни β-агонисти су некада били много коришћени за лечење астматског напада јер стимулацијом $β_2$ рецептора на глатким мишићима бронхија доводе до бронхо-дилатације. Међутим, због своје неселективности они активи-рају и $β_1$ рецепторе који се налазе у срцу, доводећи до његове стимулације (убрзање срчаног рада, повећање снаге срчане контракције, убрзање спровођења и повећање раздражљивости ћелија срца). Стимулација срца захтева већу потрошњу кисеоника у миокарду коју треба да задовољи повећан проток крви кроз коронарне артерије. Ако болесник има сужене коро-нарне артерије услед атеросклерозе, после примене изо-преналина или орципреналина може доћи до исхемије, па чак и некрозе миокарда. Због овог нежељеног дејства неселективни β-агонисти се сада ретко користе за ову индикацију; њихово место у лечењу астме су заузели селективни $β_2$ агонисти код којих је стимулација срца много мање изражена (али је ипак има!). Салбутамол и фенотерол се могу примењивати у виду инхалације (аеросола) или оралним путем. У пракси су нашла велику примену и друга два $β_2$ селективна агониста, ритодрин и хексопреналин. Они поседују посебан афинитет за $β_2$ рецепторе који се налазе у миометријуму. Стимулацијом ових рецептора изазивају релаксацију утеруса, посебно у гравидитету (токоли-тички ефекат). Такав ефекат је од огромног значаја за спречавање и сузбијање превремених контракција утеруса током гравидитета; ритодрин или хексопреналин могу да зауставе претећи побачај и да одложе превремени порођај. Примењују се орално или интравенски. Орална доза ритодрина је 10 mg / 4-6 часова, а интавенска 0.15-0.3 mg/мин, до прекида контракција утеруса. Данас се сматра да нема сврхе примењивати токолитике дуже од 72 сата; ако се контракције утеруса не прекину за то време, даља примене токолитика такође није ефикасна. Једино што пацијенти добијају код примене токолитика дуже од 72 сата су непријатна нежељена дејства: палпитације и тремор.

Осим нежељене стимулације срца, сви β-агонисти иза-зивају тремор у мировању (који некада може ометати нормалне активности), нервозу, вртоглавицу и мучнину.

Добутамин, као селективан агониста бета$_1$-рецептора, се данас користи за лечење ***кардиогеног шока***. Његова предност у односу на допамин је у чињеници да он мање повећава потрошњу кисеоника у миокарду,

па је тиме мања могућност да услед снажне стимулације срца настане хипоксемија миокарда. За разлику од допамина, добутамин **не дилатира** реналне и мезентеричне крвне судове. Добутамин ипак није апсолутно селективан: у малој мери активира бета 2 и алфа 1 рецепторе. Време полу-елиминације добутамина је свега 2 минута, јер га веома брзо разграђује катехол-о-метилтрансфераза у јетри.

Блокатори β-рецептора. Бета-блокатори компетитивно блокирају бета-рецепторе, спречавајући дејство природних трансмитера, норадреналина и адреналина. Неки од бета-бло-катора поседују и извесну унутрашњу активност на бета-рецепторима, тј. понашају се као парцијални агонисти. Осим тога, бета-блокатори смањују ексцитабилност ћелијске мембра-не, тј. делују као *стабилизатори мембране*, слично локалним анестетицима.

Неселективни β-блокатори (пропранолол, пиндолол) сма-њују рад срца (смањују снагу контракције, смањују фреквен-цију, брзину спровођења и раздражљивост), делују антиарит-мички и доводе до снижења крвног притиска. Хипотензивном дејству доприноси и смањено стварање ренина у јукстагломе-руларним ћелијама бубрега које нормално контролишу β_1-рецептори**.** Хипотензивно дејство се не испољава одмах по примени лека (акутно), јер рефлексно долази до пораста пери-ферног отпора протицању крви. Међутим, постепено се пери-ферни отпор смањује, тако да је ефекат **хроничне** примене ових лекова снижење крвног притиска. Осим као антиаритмици и антихипертензиви, ови лекови се користе и у терапији ангине пекторис; мада бета-блокатори смањују проток крви кроз коронарне артерије (што би могло да има штетан ефекат код ангине пекторис), много више смањују укупан рад срца и тиме потрошњу кисеоника у миокарду, што има позитиван ефекат. Клиничке студије су показале да примена β-блокатора после инфаркта миокарда значајно смањује ризик од ре-инфаркције.

Бета-блокатори се користе за дуготрајно лечење паци-јената са ***благом до умереном инсуфицијенцијом срца***. У том стању, симпатички нервни систем је претерано активан, поку-шавајући на нецелисходан начин да повећа перфузију виталних органа (мозга, бубрега и јетре). Миокард тада троши више кисеоника, јер мора да пумпа крв са већом учесталошћу, против повећаног периферног отпора. Применом бета-блока-тора смањује се претерана стимулација миокарда, снижава крвни притисак, и омогућава боља перфузија органа и ткива са истом потрошњом енергије.

Веома је корисно применити бета-блокаторе код пацијена-та са хипертироидизмом, јер они смањују исцрпљујућу хипе-рактивацију срца

и тремор. Посебно су корисни у лечењу тиреотоксичне кризе, у припреми пацијената за тироидек-томију, као и у почетном периоду примене антитироидних лекова.

Осим свих наведених, бета-блокатори имају још неколико индикација за употребу. Пошто смањују стварање очне водице у цилијарном телу, бета-блокатори се успешно користе код глаукома, пре свега хроничног. За ову индикацију користе се тимолол и бетаксолол, у виду капи за очи. Бета-блокатори такође могу сузбити периферне манифестације анксиозности (лупање срца, тремор) и бити од користи у превенцији напада мигрене.

Нежељена дејства ових лекова су продужетак њиховог основног фармаколошког дејства. Пошто успоравају спрово-ђење импулса у срцу, могу довести до А-В блока, па треба избегавати њихову истовремену примену са другим лековима који депримирају спровођење у срцу (нпр. блокатори канала за калцијум). Услед блокаде β_2-рецептора у крвним судовима екстремитета (који иначе после стимулације изазивају вазодилатацију) може доћи до погоршања исхемичне болести, а услед блокаде β_2-рецептора на ћелијама јетре, спречава се ослоба-ђање глукозе из хепатоцита под дејством адреналина. Пошто је гликогенолиза у јетри важна за корекцију хипогликемије, посебно код пацијената са дијабетесом који примају инсулин, бета-блокаторе треба веома опрезно примењивати код дијабе-тичара, иначе могу ***погоршати хипогликемију*** и повећати њено погубно дејство на централни нервни систем. С друге стране, бета-блокатори такође смањују секрецију инсулина из бета ћелија панкреаса, и ометају улазак глукозе у ћелије мишићног ткива. Укупан резултат утицаја бета-блокатора на метаболизам глукозе је тенденција ка хипергликемији и настанку или погоршању дијабетеса.

Осим већ наведеног, код особа са тешком, али још увек компензованом срчаном инсуфицијенцијом блокада β-рецеп-тора у срцу може довести услед негативног инотропног дејства до декомпензације. Ови лекови су контраиндиковани код болесника са бронхијалном астмом, јер блокада β_2-рецептора у бронхијама може довести до настанка бронхоспазма.

Они бета-блокатори који су више липосолубилни, па боље продиру у централни нервни систем, могу изазвати ноћне море, депресију, несаницу и халуцинације. Примена бета-блокатора код мушкараца ствара и додатни проблем: појаву импотенције.

У покушају да се избегну ова нежељена дејства, синтетисани су лекови који селективно блокирају само β_1-ре-цепторе: атенолол, карведилол, бисопролол, метопролол и др. Међутим, њихова селективност није апсолутна - и они (мада ређе) могу изазвати исте нежељене ефекте.

Други покушај да се избегну нежељена дејства је био синтеза β-блокатора који су парцијални агонисти, тј. осим што блокирају дејство ендогених катехоламина на β-рецепторе, они у извесној мери и активирају ове рецепторе. Клиничка примена ових лекова (пиндолол, алпренолол) није међутим потврдила ову претпоставку, тако да њихова предност над класичним бета-блокаторима није доказана.

Пропранолол се метаболише у јетри брзо, већ при првом проласку. Зато је његова орална доза 10 пута већа од интравенске! Он је јако липосолубилан, па продире у ЦНС и понекад изазива нежељене централне ефекте (ноћне море, депресија, конфузија). Слично се понаша метопролол, селек-тивни бета$_1$-блокатор. Бисопролол се данас највише користи у пракси од селективних бета$_1$-блокатора, јер практично не продире у централни нервни систем и има тзв. балансирану елиминацију, тј. и метаболише се преко јетре, и излучује се добрим делом неизмењен преко урина. У случају бубрежне или инсуфицијенције јетре није потребно прилагођавати дозу бисопролола.

Ацебутолол, селективни бета$_1$-блокатор са парцијалном агонистичком активношћу, има биоискористљивост од око 50% после оралне примене. Метаболише се у јетри до активног метаболита.

Сасвим посебан бета-блокатор је есмолол, селективан за бета$_1$-рецепторе, који се екстремно брзо разграђује: време полу-елиминације је свега 9 минута. **Есмолол** разграђују естеразе у црвеним крвним зрнцима. Због кратког дејства, есмолол се користи интравенски, за контролу коморских аритмија у хитним стањима.

Лекови који блокирају и алфа и бета рецепторе. Про-тотип ове групе лекова је лабеталол, који блокира бета и алфа рецепторе у односу 3-7:1. При томе је његово бета-блока-торско дејство 3 пута слабије од пропранолола, а алфа-блокаторско дејство 10 пута слабије од фентоламина. Лабе-талол је и парцијални агониста бета-рецептора, а поседује и стабилизаторско дејство на мембране. Поред свих поменутих ефеката, лабеталол може блокирати поновно преузимање норадреналина и допамина у нервне завршетке, због чега понекад парадоксално изазове скок крвног притиска при првој примени.

Лабеталол после апсорпције из црева подлеже метабо-лизму у јетри при првом проласку и трансформише се у инактивне глукуронидске коњугате.

Лабеталол сумарно смањује периферни отпор протицању крви и снижава крвни притисак, уз минимално смањење фреквенције срца, знатно мање него после примене других бе-та-блокатора. Користи се за лечење хипертензије орално, али и за лечење хипертензивне кризе интравенски.

Поред постуралне хипотензије, немогућности ејакулације, замора, погоршања бронхијалне астме и погоршања тешке срчане инсуфицијенције, лабеталол може изазвати појаву анти-нуклеарних антитела код малог броја болесника, а веома ретко и стање слично системском лупус еритематодесу.

По ефектима, лебеталолу је веома сличан ***карведилол***, лек са комбинованим алфа и бета блокаторским дејством, који се данас веома много користи за лечење хроничне, благе до умерене, срчане инсуфицијенције.

Лек који смањује синтезу катехоламина. Метирозин је лек који инхибира тирозин хидроксилазу, ензим који од тирозина ствара DOPA-у. Кориристи се за преоперативну припрему као и за лечење оболелих од феохромоцитома (ако из било којих разлога не могу бити оперисани).

Алкалоиди ражне главнице

Гљивица ражна главница која паразитира на ражи и дру-гим житарицама синтетише велики број фармаколошки актив-них супстанци које спадају у групу алкалоида (тј. показују базну реакцију). Мада неки аутори сврставају алкалоиде ражне главнице у алфа блокаторе, њихово дејство је комплексно и последица је везивања бар за три врсте рецептора: алфа-адренергичке, рецепторе за допамин и рецепторе за серотонин (5-хидрокситриптамин). Од ових алкалоида, клинички значај имају ерготамин и ергометрин. Ерготамин изазива снажну вазоконстрикцију артерија екстремитета и затвара артерио-венске комуникације у врату; оба ефекта резултирају бољом прокрвљеношћу и оксигенацијом главе. Зато се ерготамин са успехом користи за прекид напада мигрене (једну лингвалету од 2 mg треба ставити под језик што раније од почетка напада). Ергометрин и његов полу-синтетски дериват метил-ергометрин (доза је 0.2 mg интрамускуларно) осим вазоконстрикторног деј-ства поседују снажни спазмогени ефекат на утерус: они изазивају продужену, тоничку контракцију утеруса, чиме се смањује проток крви кроз овај орган. Користе се за заустављање крвављења у *четвртом* порођајном добу, после рођења плода и елиминације постељице. Треба запамтити да се никако не смеју дати пре рођења плода јер могу довести до прекида протока крви кроз плаценту и/или руптуре материце!

Главни проблем код примене ових препарата је вазокон-стрикција на екстремитетима и пораст крвног притиска. У средњем веку је било врло распрострањено тровање хлебом који је спремљен од ражи са много главнице. Код отрованих је услед интензивне вазоконстрикције долазило

до некрозе дисталних делова екстремитета који би поцрнели и изгледали као да су сагорели (отуда назив "ватра Светог Антонија"). Како је међу алкалоидима ражне главнице и диетиламид лизергичне киселине (ЛСД), отровани су имали халуцинације и западали у делиријум. Сматра се да се чудно понашање "вештица" које су касније спаљене на ломачи може приписати тровању алкалоидима ражне главнице!

Уколико се алкалоидима ражне главнице додају два водо-ника, добијају се дихидрогенизовани деривати који се друга-чије понашају; неки од њих добијају алфа-блокаторско дејство, тако да доводе до вазодилатације! Дихидроерготоксин је такав дериват ерготоксина; користи се за лечење хипертензије и сенилне деменције услед артериосклерозе (међутим, ефикасност му је веома мала, тако да ће највероватније ускоро бити избачен из употребе, тј. проглашен опсолетним /застарелим/ леком).

Допамин

Допамин је катехоламин који функционише као неуро-трансмитер и у централном нервном систему и на периферији. Ван централног нервног система допамин у мањим концен-трацијама делује само на своје специфичне, допаминске рецеп-торе у артеријама бубрега, миокарда, мозга и мезентеријума, изазивајући вазодилатацију. Активација $Д_1$ допаминских рецеп-тора (налазе се на крвним судовима) доводи до вазодилатације, повећане диурезе и повећаног излучивања натријума. Актива-ција $Д_2$ допаминских рецептора (налазе се на ганглијским ћелијама, кори надбубрега, завршецима симпатичких нерава и у кардиоваскуларном центру у продуженој мождини) доводи до брадикардије, хипотензије и вазодилатације у бубрегу.

У већим концентрацијама, допамин повећава ослобађање норадреналина, и стимулише β_1 рецепторе у срцу (изазивајући убрзање срчаног рада, појачање контракције, убрзање спро-водљивости и повећање раздражљивости). Тада расте систолни крвни притисак, док дијастолни притисак остаје исти.

У врло великим концентрацијама, допамин активира и α_1 рецепторе у крвним судовима (изазивајући вазоконстрикцију). Долази до пораста и систолног и дијастолног крвног притиска.

Ако се пажљиво примењује (у нижим дозама, 5-10 µg/kg/min), допамин је изузетно користан за лечење ***шока*** јер стимулише рад срца и одржава проток крви кроз бубреге спречавајући настанак акутне бубрежне инсуфицијенције.

Клинички значајни лекови који делују преко парасимпатичког система

Никотин. Никотин је алкалоид који се налази у листу дувана. Он се везује за никотинске рецепторе које прво активи-ра, а затим блокира (зато што доводи до трајне деполаризације ћелије која више не може да реагује на нове стимулусе). Дејство никотина који се уноси пушењем у организам пред-ставља збир ефеката активације вегетативних ганглија и цен-тралних ефеката. Услед активације симпатичких ганглија дола-зи до убрзања рада срца и скока крвног притиска. Услед активације парасимпатичких ганглија долази до пораста секре-ције егзокриних жлезда и до убрзања мотилитета дигестивног тракта.

Деловањем на централни нервни систем долази до побољ-шања памћења, смањења агресивности, смањења апетита и повећаног ослобађања антидиуретског хормона. Овакви пријат-ни централни ефекти су главни разлог за уживање дувана. Код особа које нису навикнуте на дуван, никотин може изазвати повраћање директном стимулацијом центра за повраћање у можданом стаблу. У већим дозама, никотин може изазвати тре-мор и конвулзије.

Мале дозе никотина стумулишу дисање кроз активацију хеморецептора у посебним телашцима, која се налазе близу лу-ка аорте и каротидног синуса. У већим дозама, никотин такође стимулише дисање, али директним дејством на респираторни центар.

Никотин је иначе једна од најотровнијих супстанци. Ле-тална доза је свега 50-60 mg. Болесник умире због парализе респираторне мускулатуре (делом због депресије респира-торног центра, а делом због блокаде неуромишићне тран-смисије).

Никотин је липофилна супстанца, која се лако апсорбује са места примене, и продире кроз хемато-енцефалну и плацентaлну баријеру (из удахнутог дима дувана, апсорбује се 98% никотина!). Метаболише се у јетри, бубрезима и плућима; метаболити никотина се излучују урином.

Директни агонисти мускаринских рецептора (дирек-тни холиномиметици). То могу бити природне супстанце (нпр. пилокарпин) и синтетски естри холина: метанехол, бетанехол и карбахол. Све ове супстанце делују на муска-ринске рецепторе као и ацетилхолин, али су отпорније на дејство ацетилхолинестеразе; могу се употребити клинички јер им дејство траје довољно дуго (дејство ацетилхолина траје само неколико минута). Док су пилокарпин, метахолин и бетанехол селективни агонисти мускаринских рецептора, кар-бахол активира и никотинске и

мускаринске рецепторе.

Синтетски естри холина су, као и ацетилхолин, кватер-нерна једињења азота, што значи да не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру. Пилокарпин је напротив терцијерни амин.

После системске примене у мањим дозама, естри холина изазову вазодилатацију, пад крвног притиска и рефлексну тахикардију (услед активације барорецептора). У већим дозама, доминира њихов директан ефекат на M_2 рецепторе у SA и AV чвору, што резултује брадикардијом и успорењем спровођења импулса у AV чвору. Услед стимулације мускаринских рецептора у другим органима, ове супстанце поред осталог изазивају: појачану саливацију и секрецију киселине, појачану перисталтику црева, бронхоконстрикцију и олакшано мокрење.

Бетанехол се понекад користи за стимулацију перистал-тике црева код болесника са паралитичким илеусом, и за спречавање ретенције урина после хируршких захвата у малој карлици. Метахолин има само дијагностички значај: његова примена путем инхалације може да открије болеснике који имају астму, јер код њих настаје претерана бронхоконстрикција (*метахолински тест*). Пилокарпин се користи у офталмоло-гији, за лечење акутног глаукома. После локалне примене на коњуктиву, пилокарпин се апсорбује и доводи до контракције цилијарног мишића и сфинктера пупиле.

Инхибитори ацетилхолинестеразе. Блокадом ензима ацетилхолинестеразе спречава се разградња ацетилхолина и он се накупља у синаптичкој пукотини, у близини својих рецеп-тора. Тиме рецептори бивају дуже и снажније стимулисани, па се испољавају клинички значајни ефекти. Код здравих особа они се огледају у знацима стимулације парасимпатичког нерв-ног система (убрзање перисталтике у дигестивном тракту, поја-чање секреције егзокриних жлезда, бронхоконстрикција, миоза, грч акомодације, знојење) и централног нервног система, али само под условом да блокатор холинестеразе пролази кроз крвно-мождану баријеру (у терапијским дозама благо повећање будности а у токсичним дозама долази до конвулзија, затим коме и парализе респираторног центра). На мишићима се у почетку виде фасцикулације, да би потом дошло до парализе, услед *десензитизације* никотинских рецептора под констан-тним дејством ацетилхолина (десензитизација: активација ре-цептора више не даје исти ефекат у ћелији).

Блокатори ацетил-холинестеразе су селективнији у свом дејству од директних холиномиметика, јер они активирају мускаринске и никотинске рецепторе ***само у активним*** холи-нергичким синапсама. Они такође не

стимулишу мускаринске рецепторе на ендотелним ћелијама, јер тамо *нема* синапси.

Инхибитори ацетилхолин-естеразе се могу сврстати у четири групе, које се разликују по начину инхибиције ензима, и клиничком значају. **Кватернерна амонијумова једињења** (едрофонијум и амбенонијум) се везују за анјонско место на ензиму, на које се иначе везује ацетилхолин, и тако компети-тивно спречавају разградњу ацетилхолина. Дејство едрофони-јума траје свега 5-10 минута, а амбенонијума чак 4-8 часова. Оба ова лека имају и извесно директно агонистичко дејство на никотинске рецепторе. **Карбамати** (естри карбамичне кисели-не: неостигмин, физостигмин, пиридостигмин, ривастигмин) врше карбамилацију естеразног места на ензиму ацетилхолин-естераза и инактивирају га; карбамино радикал затим *споро* спонтано хидролизира са естеразног места, тако да ензим опет постане активан. **Органофосфати** (инсектициди паратион и малатион, изофлуорофат, ехотиофат, нервни бојни отрови сарин, соман, табун и ве-икс) врше иреверзибилну инактиваци-ју естеразног места ацетилхолин-естеразе, тако што се кова-лентно везују за то место. **Инхибитори ацетилхолин-естеразе у централном нервном систему** (такрин, донепезил, алкалоид зеленкаде галантамин) су хемијски разнородна једињења, која донекле специфично реверзибилно инхибирају ацетилхолин-естеразу у ЦНС-у.

Кватернерна амонијумова једињења (едрофонијум, амбе-нонијум, али и неостигмин и пиридостигмин) не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру, али се довољно добро апсорбују из дигестивног тракта; зато се неостигмин и пиридостигмин могу примењивати и оралним путем. Остали инхибитори ацетил-холин-естеразе се добро апсорбују из дигестивног тракта, и добро продиру у централни нервни систем (ЦНС). Органо-фосфати су веома липосолубилни, тако да се могу у високом проценту апсорбовати и кроз кожу. И карбамати и органо-фосфати се разграђују хидролизом у крви и многим органима, а њихови метаболити се излучују путем урина.

Због ефекта на перисталтику неки од ових лекова (нео-стигмин, нпр.) се користе за лечење паралитичког илеуса. Много већи терапијски значај ови лекови имају у ситуацијама када је ослабљена неуромишићна трансмисија, која се такође обавља уз помоћ ацетилхолина као медијатора. Неостигмин се са успехом користи код мијастеније гравис, обољења код кога је смањен број никотинских рецептора у неуромишићној синапси. Блокадом холинестеразе неостигмин доводи до накупљања ацетилхолина који сада ефикасније активира преостале никотинске рецепторе. За исту

индикацију се осим неостигмина користи и пиридостигмин, чије дејство дуже траје. Осим тога, неостигмин се користи када се жели прекинути неуромишићна блокада изазвана блокаторима никотинских рецептора (мишићним релаксансима) за време анестезије.

Такрин, донепезил, ривастигмин и галантамин се користе за лечење Алзхајмерове деменције, неуродегенеративне боле-сти која се одликује прогресивним губитком меморије и когни-тивне функције. Ефекат ових лекова је мали, и своди се на привремено (неколико месеци) побољшање симтоматологије; они не утичу на прогресију болести. Такрин са данас више не користи, због изразите хепатотоксичности.

Физостигмин се користи локално, у виду капи за очи, у лечењу глаукома са отвореним углом. У исте сврхе су раније коришћени органофосфати ехотиофат и демекаријум, али је данас њихова употреба ограничена, јер могу изазвати ***ката-ракту*** после дуготрајне примене.

Физостигмин се може употребити и као антидот, код акутног тровања антихолинергичким лековима (атропином, скополамином и др.). Међутим, због могућности да и сам изазове аритмије на срцу или конвулзије, користи се само у ситуацијама када је **<u>угрожен живот</u>** болесника. Посебно је значајно да се **не користи код тровања антидепресивима са антихолинергичким деловањем**, јер тада готово сигурно изазива конвулзије код болесника.

Блокатори холинестеразе се много користе као инсектициди и, на жалост, као бојни отрови. То су једињења из групе карбамата (нпр. карбарил) која реверзибилно блокирају ацетилхолинестеразу и једињења из групе органофосфата (инсектициди: паратион, малатион; бојни отрови: сарин, соман, табун, ве-икс) која овај ензим блокирају иреверзибилно. Због велике употребе, честа су тровања овим супстанцама које изазивају знаке претеране стимулације парасимпатикуса, конвулзије, кому, парализу дисања и неуромишићну парализу услед продужене стимулације и десензитизације никотинских рецептора. Тровање се лечи применом ***атропина*** (у поједи-начним дозама од 1mg, све док се не изгубе клинички знаци ексцесивне стимулације парасимпатичких нерава) који блокира мускаринске ефекте и ***оксима*** (нпр. пралидоксим) који де-блокира ацетилхолинестеразу и оспособљава је за нормално функционисање. Оксими су утолико више делотворни уколико се раније примене, јер с временом долази до "старења" ковалентне везе отрова са ензимом, па лек више није у стању да је раскине. Пошто је пралидоксим кватернерно амонијумово једињење, не продире у ЦНС, па не може деблокирати ацетил-холин-естеразу у централним синапсама. Доза пралидоксима је 1-2g, интрамускуларно или интравенски. Оксими повољно делују само

код тровања органофосфатима; ако је у питању тровање карбаматима, ефекат је раван нули.

Када особе отроване органофосфатима добију терапију (атропин и пралидоксим) стање им се брзо поправља, али је неопходно да остану хоспитализоване и наредних неколико дана. Разлог за то је могућност редистрибуције отрова, који се из масног ткива сели у крв, а затим у мозак и мишићно ткиво, где поново изазива токсичне ефекте дан-два по настанку тро-вања. Та појава се назива "синдром одложене токсичности", и на њу треба увек мислити када се лече отровани са органо-фосфатима.

Неки органофосфати (бојни отрови) могу да месецима или годинама после уласка у организам човека изазову неуропатију, са мишићном слабошћу, која прогредира постепено до млитаве или спастичне парализе. Тај ефекат је запажен код америчких ветерана "заливског рата" између САД и Ирака. Разлог за настанак полинеуропатије је блокада ензима *неуротоксичне естеразе* у мишићном ткиву.

Блокатори мускаринских рецептора. Алкалоиди из ве-лебиља и татуле, атропин и скополамин, компетитивно блоки-рају мускаринске рецепторе и изазивају ефекте супротне активацији парасимпатикуса: тахикардију, релаксацију гастро-интестиналне мускулатуре, отежано мокрење, мидријазу и парализу акомодације, бронходилатацију, смањење секреције пљувачних и бронхијалних жлезда. Осим тога, они продиру у ЦНС и изазивају прво амнезију, слабљење концентрације и по-спаност, а касније конфузно стање, атаксију, асинергију, делиријум и врло ретко кому (скуп ових симптома се назива "централни антихолинергички синдром"). Због блокаде муска-ринских рецептора у вестибуларним једрима и центру за повра-ћање, спречавају повраћање при вожњи (кинетозе) ако се узму пре поласка на пут. Антихолинергички лекови не утичу на крвне судове значајније (осим благог црвенила лица и горњег дела груди), јер мускарински рецептори на ендотелним ћели-јама нису део холинергичке синапсе, већ се ту самостално налазе.

Понекад атропин или скополамин у ***малим дозама*** могу изазвати **парадоксалну брадикардију**. Разлог за то је блокада веома осетљивих пресинаптичких мускаринских рецептора, који нормално инхибирају ослобађање ацетилхолина.

Атропин је терцијерни амин, али и рацемат, смеша D- и L- хиосциамина. Атропин се користи у лечењу брадикардије или застоја срца због претеране активације парасимпатикуса /приликом ендоскопије, увођења у анестезију/ и у премеди-кацији опште анестезије јер смањује секрецију у бронхијалном стаблу. Такође се атропин може употребити за постављање

дијагнозе дисфункције SA чвора у срцу: ако је синусна бра-дикардија последица екстракардијалних узрока, атропин ће убрзати рад срца, а ако је проблем у самом SA чвору, промене неће бити. И особе са синкопом због преосетљивости каро-тидног синуса могу имати користи од узимања атропина, који спречава екстремну рефлексну брадикардију. Скополамин се примењује трансдермално, помоћу фластера са кога се ресорбује кроз кожу (захваљујући високој липосолубилности); спречава повраћање услед вожње, али само уколико се фластер залепи пре поласка на пут.

Атропин и скополамин се добро апсорбују, и лако про-диру у ЦНС. Инактивни изомер атропина, Д-хиосциамин, се излучује неизмењен у урину, док се активни изомер, Л-хио-сциамин, прво оксидише и хидролизира.

Пронађен је велики број полу-синтетских и синтетских супстанци које блокирају мускаринске рецепторе као ско-поламин и атропин. Неки од њих добро продиру у ЦНС па се користе у ситуацијама када је пожељно смањење активности холинергичких путева. Један од таквих лекова је трихек-сифенидил који се користи у лечењу Паркинсонове болести (код ове болести су оштећени допаминергички нигро-стрија-тални путеви који иначе држе равнотежу са холинергичким стријато-нигралним путевима; ови последњи постају претерано активни). Другу групу чине јако поларна једињења (кватер-нерне амонијумове базе: на азоту су везане 4 функционалне групе) која не улазе у ЦНС и доста се користе у терапији спазама глатке мускулатуре уретера (бубрежна колика), црева (цревна колика) и билијарних путева (билијарна колика). Такви лекови су скополамин-бутилбромид и пропантелин.

Посебну групу антихолинергичких лекова чине оксибу-тинин, дицикломин и толтеродин, који се користе за смањење реактибилности мокраћне бешике, тј. код стања неинхибиране мокраћне бешике, спазма бешике, ноћног мокрења и инконтиненције. Толтеродин у извесној мери селективно делује на мускаринске рецепторе у мокраћној бешици.

Због свог фармаколошког дејства блокатори мускарин-ских рецептора се не смеју примењивати код особа са глаукомом (болест ока проузрокована повишеним интраоку-ларним притиском) и код старијих мушкараца са отежаним мокрењем услед хипертрофије простате. Код глаукома ови лекови даље повећавају интраокуларни притисак, а код хипер-трофије простате могу болесника увести у потпун прекид мокрења (ретенција урина). Код старих особа антихолинер-гички лекови могу ослабити меморију.

Стимулатори и блокатори никотинских рецептора на ганглијским ћелијама (тзв. ганглијски стимулатори и блокатори)

Никотински рецептори се у аутономном нервном систему налазе на ганглијским ћелијама и разликују се од никотинских рецептора на попречнопругастим мишићима. Њихова актива-ција ганглијским стимулансима (никотин, лобелин, диметил-фенил-пиперазинијум/DMPP/, триметиламонијум) доводи до комплексних одговора, који представљају мешавину активације симпатичког и парасимпатичког нервног система. У већим дозама, међутим, ови лекови доводе до десензитизације никотинских рецептора, и заправо блокаде ганглијских ћелија.

С друге стране, примена лекова који само блокирају нико-тинске рецепторе (мекамиламин, хексаметонијум, триметафан) доводи одмах до прекида активности и симпатичког и пара-симпатичког дела вегетативног система. Главни ефекти у орга-низму су: тахикардија, ортостатска хипотензија /хипотензија која настаје када болесник из седећег положаја пређе у стојећи; због ганглијске блокаде барорецепторски рефлекс не функцио-нише/, ретенција урина, опстипација, смањење секреције пљувачке, мидријаза и циклоплегија. С обзиром на тако слабу селективност блокатора никотинских рецептора (хексаметони-јум, мекамиламин, итд), они се ретко користе у пракси. Једино је клиничку примену нашао ганглијски блокатор триметафан који се користи за изазивање контролисане хипотензије у току неурохируршких интервенција. Изузетно кратко време полу-елиминације триметафана (мери се минутима) омогућава прецизну контролу крвног притиска једноставном регулацијом брзине интравенске инфузије.

Ипак, ни примена триметафана није без ризика. Код неких пацијената он може потенцирати неуромишићну блокаду, а код неких довести до ослобађања хистамина и анафилактоидних реакција.

ФАРМАКОЛОГИЈА ОКА

Лековима у оку утичемо на неколико ствари: ширину зе-нице, тонус цилијарног мишића и притисак очне водице. Све три ствари су нормално под контролом аутономног нервног система. Парасимпатичка влакна доводе до сужења зенице (миозе), грча цилијарног мишића и убрзаног отицања очне водице кроз угао између дужице и рожњаче (и тиме до смање-ња притиска). Активација симпатичких влакана изазива проши-

рење зенице (мидријазу) и повећање стварања очне водице у цилијарном телу дејством преко β_2-рецептора (тиме повећава притисак очне водице).

Када желимо да прегледамо очно дно или да измеримо рефрактерну способност ока (нпр. да одредимо диоптрију) по-требно је да проширимо зеницу и релаксирамо цилијарни мишић (како би се сочиво максимално испупчило). То пости-жемо применом блокатора мускаринских рецептора у капима: атропина, хоматропина или тропикамида. Хоматропин и тропикамид делују знатно краће од атропина, чије дејство може трајати и недељу дана! Зеницу можемо проширити (али без утицаја на цилијарни мишић) и применом агонисте α-рецеп-тора фенилефрина.

Атропин се користи и код упале дужице или цилијарног тела (иридоциклитис), да би повремено изазивао мидријазу, и тако спречавао настанак фибринских прираслица (синехија) између дужице и рожњаче или цилијарног тела. Пошто је код упале крвоток у оку убрзан, атропин се брзо апсорбује, па његово дејство уместо 7 дана траје свега неколико сати. Тако се применом атропина 3 пута дневно дужица исто толико пута шири и скупља у току дана: то шаљиво називамо “гимнастика дужице”.

Глауком је обољење ока које се карактерише боловима и оштећењем ретине због повишеног притиска очне водице. Код акутног глаукома (тзв. глауком са затвореним углом) узрок наглог пораста притиска очне водице је приближавање дужице рожњачи услед чега се отежава отицање водице. Тада треба хитно применити у капима агонисту мускаринских рецептора који ће довести до миозе и контракције цилијарног мишића, одвојити дужицу од рожњаче и олакшати отицање очне водице. Најчешће коришћени агонист мускаринских рецептора за ову сврху је алкалоид пилокарпин. Може се употребити и индиректни холинергички лек, физостигмин, који блокадом ацетилхолин-естеразе доводи до нагомилавања ацетилхолина на рецепторима.

Код хроничног глаукома (тзв. глауком са отвореним углом) се највероватније ради о повећаној производњи очне во-дице услед чега је њен притисак трајно повишен. Лекови избора за хронични глауком су блокатори β_2-рецептора **тимолол и бетаксолол**. Они смањују стварање очне водице и тиме доводи до смањења интраокуларног притиска. При њиховој примени треба водити рачуна да се не употребљавају сувише често, јер у противном може доћи до нежељених дејстава на плућима и срцу (бронхоспазам и брадикардија).

Агониста алфа 2 адренергичких рецептора, **бримонидин**, снижава интраокуларни притисак двоструким дејством: сма-њује стварање очне водице на цилијарном телу и повећава отицање кроз повећање увео-

склералног протока крви. Сам бримонидин може да снизи интраокуларни притисак за 23 до 27% у односу на вредности пре почетка терапије. Примењује се локално, у виду капи за очи.

Осим бета-блокатора и алфа-агониста, за смањење ства-рања очне водице користе се **дорзоламид и бринзоламид**, инхибитори карбо-анхидразе. Дорзоламид се примењује локално, у виду капи за очи (20 mg/ml), три пута дневно; може да снизи интраокуларни притисак за 5 mmHg. На жалост, код око 7% болесника изазива коњунктивитис. Бринзоламид се такође примењује у виду капи за очи; од нежељених дејстава изазива коњуктивитис, а понекад и замућење вида.

Још једна група лекова се може користити за снижење интраокуларног притиска код глаукома са отвореним углом, обично код болесника који нису реаговали на друге лекове или их не подносе. То су синтетски аналози простагландина $Ф_{2α}$, **латанопрост, биматопрост и травопрост**. Примењују се у виду капи за очи, дифундују кроз корнеу у унутрашњост ока и тамо се разграђују до активног облика. Повећавају отицање очне водице још увек непознатим механизмом. Користе се јед-ном дневно и нешто су ефикаснији од тимолола и бетаксолола. Нежељена дејства латанопроста су коњунктивитис (10% болесника) и промена боје дужице (7% болесника). По укапа-вању у око биматопрост почиње да делује за 4 сата, а дејство му траје чак 24 часа. У односу на латанопрост, биматопрост изазива већу хиперемију коњунктиве и пигментацију ириса.

Недавно се појавио нови лек за хронични глауком, **рипасудил**, који делује као инхибитор Rho киназе ROCK. Rho су протеини који везују GTP, и чији супстрат су Rho киназе ROCK 1 и 2, ензими који преко неколико међуреакција у крајњем доводе до полимеризације влакана актина. Услед инхибиције Rho киназе ROCK рипасудил блокира полимеризацију актина, што чини да ендотелне ћелије у трабекуларној мрежи иридокорнеалног угла постају флексибилније, и простор између њих се повећава, што доводи до повећаног отицања очне водице. Рипасудил се за сада користи у виду капи за очи (0.4%) заједно са аналозима простагландина, и појачава њихов ефекат на снижење интраокуларног притиска. У погледу ефикасности, тј. максималног снижења интраокуларног притиска не заостаје за осталим лековима против глаукома. Од нежељених дејстава до сада је забележена само хиперемија вежњаче. Сличан рипасудилу је **нетарсудил**, који поред инхибиције Rho киназе ROCK блокира преузимање норадреналина; такође се користи у виду капи за очи за лечење хроничног глаукома, и изазива хиперемију вежњаче као главно нежељено дејство.

ЕИКОСАНОИДИ

Еикосаноиди су супстанце које настају од полинезасићених масних киселина са 20 С-атома, а посебно од арахидонске киселине (грчки εικοσι = двадесет). Под дејством фосфолипазе A_2 арахидонска киселина се ослобађа из фосфолипида ћелијских мембрана. На слободну арахидонску киселину даље могу деловати три ензима:

1. циклооксигеназа, која катализује настанак простаглан-дина, тромбоксана (TXA_2) и простациклина;
2. липооксигеназа, која катализује настанак трихидрокси-и-козитетраеноичних киселина (липоксини, $LX_А$ и $LX_Б$) или леукотриена (LTB_4, LTC_4, LTD_4 и LTE_4).
3. цитохром П450 редуктаза, која катализује настанак епоксида (5,6-оксидо-, 8,9-оксидо-, 11,12-оксидо- и 14,15-оксидо-икозитетраеноична киселина)

Дејства на ткива. Еикосаноиди делују на мембранске ре-цепторе који су везани за Г-протеине. Простагландини Е и Ф имају најизразитија дејства. PGE_2 и PGE_1 делују на велики број глатких мишића: дилатирају крвне судове, контрахују лонги-тудиналне и релаксирају циркуларне мишиће дигестивног тракта, контрахују глатки мишић утеруса и релаксирају глатке мишиће бронхија. PGE_1 и PGE_2 повишавају телесну темпе-ратуру и повећавају ослобађање хипофизних хормона (хормона раста, TSH, ACTH, FSH и LH). $PGF_{2α}$ и TXA_2 делују вазокон-стрикторно (претежно на вене) и бронхоконстрикторно. $PGF_{2α}$ контрахује глатке мишиће дигестивног тракта и утеруса.

TXA_2 потпомаже агрегацију тромбоцита, док проста-циклин (PGI_2) инхибира агрегацију и изазива вазодилатацију.

LTB_4 је изузетно јако хемотактично средство за неу-трофиле. LTC_4 и LTD_4 су снажни бронхоконстриктори, изази-вају повећану пропустљивост капилара и повећану секрецију мукуса у бронхијалним жлездама. Сматра се да су леукотриени главни медијатори који играју улогу у настанку бронхијалне астме (некада су се збирно називали “споро-реагујућом супстанцом”).

$LX_А$ и $LX_В$ инхибирају цитотоксичност природних ћелија-убица и делују хемотактично.

Индикације за примену еикосаноида. PGE_2 и $PGF_{2α}$ се користе за припрему цервикса утеруса за абортус, као и за изазивање абортуса у првом и другом тромесечју трудноће.

PGI_2 (епопростенол) се користи за лечење плућне хипер-тензије, а PGE_1 и PGI_2 за лечење Рејноовог синдрома и пери-ферне артериосклерозе.

PGE_1 се користи за одржавање отвореног дуктуса артерио-зуса код новорођенчади пре хируршке интервенције на срцу (код транспозиције великих артерија, пулмоналне атрезије и слично).

Мисопростол (аналог PGE_1) се користи за превенцију и лечење улкуса желуца насталих услед примене нестероидних антиинфламаторних лекова. Поседује цитопротективно дејство, а у већим дозама смањује секрецију HCl.

PGE_2 и PGI_2 се користе за спречавање одбацивања органа код трансплантације јер инхибирају пролиферацију Т и Б лим-фоцита.

Нежељена дејства простагландина представљају проду-жетак њихових фармаколошких дејстава. Најчешће изазивају мучнину, повраћање и дијареју. Простагландин E_1 изазива хипотензију, црвенило лица и главобољу. $PGF_{2\alpha}$ у већим дозама може изазвати тешку плућну хипертензију или скок крвног притиска у системској циркулацији.

ХИСТАМИН И АНТИХИСТАМИНИЦИ

Хистамин је биогени амин који у организму настаје декар-боксилацијом аминокиселине ***хистидина***, под дејством ензима хистидин декарбоксилазе. Синтетише се и депонује у секретор-ним гранулама **мастоцита** (у ткивима) и **базофилних леуко-цита** (у крви), заједно са великим бројем других медијатора, као инактивни комплекс са протеазама и хепарин сулфатом или хондроитин сулфатом. Поред тога, хистамин је и неуротран-смитер у централном нервном систему.

Хистамин се из ћелија у којима је депонован може осло-бодити на **два** начина: ***дејством антигена*** на ИгЕ антитела на мембрани ових ћелија, у оквиру алергијске реакције 1. типа, или ***не-егзоцитотским механизмом***, када разни лекови, отрови или физички агенси оштете мембрану ћелија које садрже хистамин, или доведу до изласка хистамина из гранула. Лекови и друге супстанце које могу не-егзоцитотским меха-низмом да доведу до ослобађања хистамина су: морфин, кодеин, гванетидин, д-тубокурарин, јодна контрастна средства, брадикинин, неуротензин, соматостатин, супстанца П, поли-миксин Б, анафилатоксини из комплемента, и базични поли-пептиди и фосфолипаза А из венома инсеката.

Када се ослободи, хистамин испољава следеће ефекте: вазодилатацију (артериола, капилара и венула), повећану про-пустљивост капилара, едем,

црвенило коже, свраб, контракцију глатке мускулатуре респираторних путева, гастроинтести-налног и генитоуринарног тракта. Све поменуте ефекте хистамин остварује преко активације H_1 рецептора. Поред H_1 рецептора, постоје H_2 рецептори преко којих хистамин такође изазива вазодилатацију, делује позитивно инотропно и хро-нотропно на срце, затим повећава лучење хлороводоничне киселине у желуцу и смањује своје даље ослобађање из масто-цита и базофила. У централном нервном систему, H_1 рецептори су значајни за одржање будног стања, а и H_1 и H_2 рецептори учествују у регулацији крвног притиска, телесне температуре, хомеостазе течности и процесирању осећаја бола. Последњих година показано је постојање и H_3 и H_4 хистаминских рецептора. Сви типови хистаминских рецептора, од 1 до 4, спа-дају у суперфамилију рецептора везаних за Г-протеине; H_1 рецептори доводе до мобилизације калцијума преко фос-фолипазе C, H_2 рецептори повећавају концентрацију цАМП-а, а H_3 и H_4 рецептори смањују улазак калцијума у неуроне, јер затварају неуронални тип канала за калцијум у мембрани. H_3 рецептори се налазе на завршецима нервних влака симпатикуса и аксона многих неурона у ЦНС-у, где када се активирају смањују ослобађање неуротрансмитера. Хистамин се такође налази у ве-номима многих инсеката и у многим биљкама или бактеријама, тако да у контакту човека са њима хистамин може продрети у организам и изазвати своје ефекте.

За сада су клиничку примену нашли лекови који компети-тивно блокирају H_1 и H_2 рецепторе. H_1 антихистаминици се углавном користе због свог анти-алергијског дејства. Постоје две генерације H_1 антихистаминика. Лекови из ***прве генерације*** су деривати **етаноламина** (дифенхидрамин, дименхидринат), деривати **етилендиамина** (пириламин, трипеленамин), **алки-ламини** (хлорфенирамин, циклизин, меклизин, хидроксизин) и **фенотиазини** (прометазин, ципрохептадин). Ови лекови су липофилни, па се добро апсорбују, продиру у ЦНС и метаболи-шу у јетри хидроксилацијом. Метаболити се излучују у урину, тако да време полу-елиминације обично износи 4-6 часова. H_1 антихистаминици прве генерације блокирају вазодилатацију коју изазива хистамин, смањују пропустљивост капилара и осећај свраба (смањују стимулацију нервних завршетака). Због проласка у ЦНС, изазивају седацију. Многи од антихистами-ника прве генерације имају антимускаринско дејство; фенотиазини блокирају још алфа адренергичке рецепторе, а ципрохептадин блокира и рецепторе за серотонин. Најважнија нежељена дејства H_1 антихистаминика прве генерације су <u>**седација**</u> и <u>**антимускарински**</u> ефекти (сува уста, опстипација, ретенција урина, парализа акомодације).

У случају тровања (узимања доза антихистаминика вишеструко већих од препору-чених) јављају се симптоми слични тровању атропином: у почетку ексцитација, халуцинације, сува уста, мидријаза, црве-нило лица, ретенција урина, тахикардија, а касније конвулзије и кома. H_1 антихистаминици прве генерације ублажавају симп-томе алергијских реакција (алергијски ринитис, уртикарија, анафилактичке реакције), могу спречити појаву кинетозе, повољно делују симптоматски код Мениеровог синдрома (вртоглавица због пораста притиска ендолимфе у полукружним каналићима) и могу се користити као хипнотици.

H_1 антихистаминици ***друге генерације*** су хидросолубилни лекови, деривати пиперидина, који слабо продиру у ЦНС и изазивају врло слабу седацију. Лоратадин, деслоратадин, цети-ризин и фексофенадин се релативно споро елиминишу, тако да им дејство траје и до 24 часа. Лоратадин и деслоратадин се метаболишу у јетри на цитохрому CIP3A4, док се цетиризин и фексофенадин не метаболишу, већ неизмењени излучују у урину (цетиризин) и фецесу (фексофенадин). Ови лекови бло-кирају вазодилатацију коју изазива хистамин, смањују пропу-стљивост капилара и осећај свраба (смањују стимулацију нервних завршетака). Поред тога, антихистаминици друге гене-рације инхибирају ослобађање великог броја инфламаторних медијатора, механизмом који не укључује блокаду H_1 рецеп-тора. Зато се они осим за лечење алергијских манифестација (алергијски ринитис, уртикарија, анафилактичке реакције), користе и као додатни лекови *за бронхијалну астму*, посебно ако је она праћена ринитисом, уртикаријом или дерматитисом. У групи H_1 антихистаминика друге генерације су се некада налазили терфенадин и астемизол; међутим, ова два лека су блокирала канале за јоне калијума (К+) у миокарду, продужавала QT интервал у ЕКГ-у и изазивала потенцијално фаталну коморску тахикардију, *torsades de pointes*. То је било посебно изражено код особа које су узимале и друге лекове, инхибиторе цитохрома CIP3A4, због чега је долазило до скока концентрације терфе-надина или астемизола у плазми. Данас су терфенадин и астемизол **забрањени** за употребу у многим земљама.

Осим за већ наведене индикације, H_1 антихистаминици се користе и за лечење тежих облика повраћања у 1. триместру трудноће (hyperemesis gravidarum). Основа за овакву примену H_1 блокатора је постојање функционалних H_1 рецептора у центру за повраћање (видети поглавље “Еметици”).

Блокатори H_2 рецептора (циметидин, ранитидин, фамо-тидин) се користе за лечење пептичког улкуса (видети поглавље о терапији пептичког улкуса), гастро-езофагеалног рефлукса и Цолингер-Елисоновог синдрома

(хиперсекреција киселине у желуцу због тумора ендокриних ћелија панкреаса које луче гастрин). Ови лекови се такође примењују у лечењу анафилактичке реакције, заједно са H_1 антихистаминицима. Кромолин и недокромил су лекови који спречавају ослобађање хистамина и других инфламаторних медијатора из мастоцита. Осим тога, они инхибирају функционисање еозинофила, неутрофила, моноцита и неких неурона. Ови лекови се користе у виду инхалације за превенцију напада бронхијалне астме, а у виду капи за нос и очи, за лечење алергијског ринитиса и коњунктивитиса.

СЕРОТОНИН (5-ХИДРОКСИТРИПТАМИН)

Серотонин је амин који настаје прво хидроксилацијом а затим декарбоксилацијом аминокиселине триптофана. Серото-нин се налази у једном броју неурона централног (nn. raphe, хипоталамус, хипофиза, лимбички систем) и периферног нерв-ног система, где обавља функцију неуротрансмитера. Највећи део серотонина се ипак може наћи у ендокриним (аргентафи-ним) ћелијама мукозе гастроинтестиналног тракта (90%) и тромбоцитима (6%). Метаболише се дејством моно-аминоокси-дазе и алдехидне дехидрогеназе до 5-хидроксииндолсирћетне киселине.

Серотонин изазива контракцију глатких мишића диге-стивног тракта, вазодилатацију у скелетним мишићима и срцу, вазоконстрикцију у осталим органима, задебљање ендокарда у десној половини срца, повећану агрегацију тромбоцита, и стимулацију завршетака сензорних нерава за бол и хемо-сензитивних аферентних влакана вагуса у коронарној циркулацији. Своје ефекте овај амин остварује преко специфичних рецептора којих има 7 типова: 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3, 5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_6 и 5-HT_7. Један број ових типова је уствари скуп више подтипова рецептора који се означавају словима: А, Б, Ц, Д и Е (на пример 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, итд.). 5-HT_1 рецептор има 5 подтипова, а 5-HT_2 рецептор 3 подтипа.

Сам серотонин нема терапијску примену, али су неки агонисти и антагонисти појединих подтипова његових рецеп-тора клинички веома корисни. Агониста 5-HT_{1D} рецептора, **суматриптан,** је показао изврсну ефикасност у прекидању мигренозног напада. Супкутана примена 6 мг суматриптана прекида напад мигрене чак код 70% болесника. Осим суматриптана, у употребу су ушли лекови са истим меха-низмом дејства и ефектом: **золмитриптан, наратриптан, ризатриптан и алматриптан**.

Сви се користе за прекид напада мигрене, док се једино суматриптан користи и за прекид епизоде кластер главобоље. Незгодна особина ових лекова је могућност појаве коронарног спазма, па се морају избегавати код пацијената са коронарном болешћу.

Буспирон, 5-HT_{1A} агониста, показује анксиолитичко деј-ство без изазивања седације.

Лекови који блокирају 5-HT_2 рецепторе имају антипсихотично дејство, тј. спадају у тзв. атипичне антипсихотике: **кветиапин, арипипразол, зипрасидон и оланзапин**.

Тегасерод је парцијални агониста 5HT_4 рецептора; де-лујући на тај подтип серотонинских рецептора на сензорним неуронима изазива ослобађање других неуротрансмитера (нпр. пептида везаног за ген за калцитонин). У дигестивном тракту тегасерод стимулише перисталтику, повећава секрецију и инхи-бира осетљивост зида црева. Показао се ефикасним у лечењу иритабилног синдрома црева код жена код којих доминира опстипација. Главно нежељено дејство тегасерода је дијареја.

С друге стране, блокатори 5-HT_3 рецептора, **ондансетрон и гранисетрон**, се користе као антиеметици код примене цито-статика. Посебно су делотворни ако се примене непосредно пре цитостатске терапије - у потпуности спречавају акутно повра-ћање. Неселективни блокатор 5-HT рецептора, **ципрохе-птадин,** такође блокира H_1 хистаминске и мускаринске рецеп-торе. Користи се за лечење карциноидног синдрома (ексце-сивно стварање и лучење серотонина у ендокриним туморима гастроинтестиналног тракта), дампинг-синдрома после Билрот 2 ресекције желуца и уртикарије на хладноћу.

ФАРМАКОЛОГИЈА ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА (ЦНС)

НЕУРОТРАНСМИТЕРИ У ЦНС-У

Милиони неурона који чине централни нервни систем ме-ђусобно комуницирају преко неуротрансмитера. Комплетна листа ових супстанци још није готова, али су неки њени чла-нови веома добро проучени.

Допамин. Допамин је катехоламин, који се синтетише из аминокиселине тирозина. Тирозин улази у нервни завршетак активним транспортом, а затим се у цитосолу под дејством ти-розин хидроксилазе претвара у

дихидроксифенилаланин (ДОПА). ДОПА се даље под дејством ДОПА-декарбоксилазе претвара у допамин. Допамин на својим завршецима ослоба-ђају неурони сврстани у добро дефинисане путеве (допаминергичке путеве). *Нигро-стријатални пут* (тела неурона су у с. нигра а завршеци аксона у корпус стриатум-у) је важан за основну контролу покрета у оквиру екстрапирамидног система. Његово оштећење доводи до појаве Паркинсонове болести (ригидност мишића, хипокинезија и тремор). *Мезо-лимбички* и *мезо-кортикални* допаминергички путеви (тела неурона су у мезенцефалону а њихови аксони се завршавају у лимбичком систему, односно кори великог мозга) показују повећану активност код болесника који пате од шизофреније. *Туберо-инфундибуларни* допаминергички пут (смештен у хипотала-мусу) тонички инхибира ослобађање пролактина из предњег режња хипофизе. Допамин се у ЦНС-у везује за своје специфичне рецепторе којих има пет подврста (D_1, D_2, D_3, D_4 и D_5). Све подврсте рецептора за допамин спадају у суперфамилију рецептора везаних за Г-протеине. После деловања на рецепторе допамин се (као и други катехоламин норадреналин) преузима у нервне завршетке и околне ћелије где бива разграђен под дејством моноаминооксидазе (МАО, посебно тип МАО-Б) и катехол-О-метил трансферазе (ЦОМТ).

Норадреналин. Норадреналин је други катехоламин са неуротрансмитерским својствима у ЦНС-у. Највећи број неуро-на који садрже норадреналин се налази концентрисан у локус церулеусу, малој формацији у мождaном стаблу. Аксони ових неурона допиру практично у све делове ЦНС-а. Активност норадренергичких неурона је снижена код пацијената са великом депресијом а повишена у анксиозним стањима. Нор-адреналин се везује углавном за α-рецепторе у ЦНС-у, али постоје и функционални бета-рецептори. Норадреналин има значајну улогу у процесима учења, меморије и регулацији циклуса сан-будно стање.

Ацетилхолин. Неурони који користе ацетилхолин као трансмитер су присутни у корпус стријатуму, медијалном септалном нуклеусу и ретикуларној формацији. Један део њих је организован у стријатонигрални пут (тела неурона су у корпус стријатуму а аксони се завршавају у супстанција нигра). Овај пут је део екстрапирамидног система који контролише основу вољних покрета. Холинергички неурони су такође важни за процес мишљења и меморију; примећено је да холиномиметици (лекови који имитирају дејство ацетилхолина) побољшавају стање код Алзхајмерове деменције. Ацетилхолин се у ЦНС-у везује за никотинске и мускаринске рецепторе.

Серотонин (5-хидрокситриптамин). Серотонин је меди-јатор

неурона чија се тела налазе у нуклеусима рафе, средишној структури понса и мезенцефалона. Њихови аксони се пружају у скоро све делове ЦНС-а где испољавају углавном инхибиторно деловање. Сматра се да серотонергички путеви регулишу цик-лично смењивање будности и сна, нормалну телесну темпера-туру, сексуалну активност и апетит. Неке врсте депресије су удружене са сниженом активношћу серотонергичких неурона. Серотонин се после ослобађања из нервних завршетака везује за специфичне серотонинске рецепторе (има 7 подтипова ових рецептора). Дејство му престаје услед преузимања у нервне завршетке и метаболисања под дејством моноамино оксидазе.

Аминокиселине као неуротрансмитери

Гама-аминобутерна киселина (ГАБА). ГАБА се налази у интернеуронима распрострањеним у свим деловима ЦНС-а. Настаје из глутамата декарбоксилацијом. Инхибиторни је трансмитер који углавном делује на пресинаптичке завршетке ексцитаторних неурона и спречава ослобађање њихових трансмитера. ГАБА се везује за своје ГАБА-А рецепторе (то су канали за јон хлора) или за ГАБА-Б рецепторе (рецептори везани за Г-протеине који утичу на отварање канала за јон калијума), доводи до отварања јонских канала и хиперпо-ларизације мембране. ГАБА-А рецептори се састоје од 5 подјединица што премошћавају ћелијску мембрану, између којих се налази канал за јоне хлора. Хиперполарисани нервни завршеци не могу да ослободе своје трансмитере депоноване у везикулама. Лекови који потенцирају дејство ГАБА-е (бензодиазепини и барбитурати) доводе до смањења активности читавог централног нервног система, седације и поспаности. После деловања на своје рецепторе, ГАБА се поново преузима у нервне завршетке. У цитоплазми се инактивира под дејством ГАБА-трансаминазе.

Рецепторе за ГАБА-у могу блокирати бикукулин, алка-лоид биљног порекла који код човека изазива конвулзије, пикротоксин и пентилентетразол. Агонисти ГАБА-А рецептора су мусцимол и габоксадол. Селективни агонист ГАБА-Б рецептора је баклофен.

Глицин. Глицин је такође инхибиторни неуротрансмитер, али делује на постсинаптичку мембрану. Неурони са глицином се у највећем броју налазе у кичменој мождини, и по својој улози спадају у интернеуроне. Смањују активност неурона који учествују у рефлексном луку спиналних рефлекса. Зато блокада глицинских рецептора стрихнином доводи до настанка конвулзија и тетаничких контракција попречно-пругастих

мишића. Тетанусни токсин спречава ослобађање глицина.

Глутамат и аспартат. Ове две аминокиселине су ексци-таторни неуротрансмитери и налазе се у неуронима присутним у свим деловима ЦНС-а. Највећи део нормалних функција ЦНС-а обавља се уз помоћ ових неуротрансмитера. Глутамат и аспартат се везују за две врсте рецептора: *јонотропне* (који спадају у суперфамилију рецептора-јонских канала) и *мета-ботропне* (који спадају у суперфамилију рецептора везаних за Г-протеине). Јонотропни рецептори се деле на NMDA (Н-метил-д-аспартат је селективни агонист) рецепторе и не-NMDA рецепторе (рецептори за које се везују селективни агонисти каинат и AMPA). За NMDA рецепторе се још везују интравенски анестетик кетамин и халуциногена супстанца фен-циклидин. Метаботропних рецептора има 8 подтипова, који се сврставају у три групе. Преко јонотропних рецептора глутамат и аспартат изазивају брзе ефекте у ћелијама на које делују (у року од неколико милисекунди), а преко метаботропних рецептора спорије ефекте (у року од 30 до 60 секунди).

Пептидни неуротрансмитери

У ЦНС-у је нађен велики број пептида (супстанца P, вазоактивни интестинални полипептид [VIP], енкефалини, ендорфини и други) али њихова неуро-трансмитерска улога није још доказана. ***Супстанца P*** (пептид од 11 аминокиселина) је неуротрансмитер у Едингеровом спино-таламичком путу који преноси информације о болу (ослобађа се на завршецима малих немијелинизованих нервних влакана у гелатинозном слоју задњих рогова кичмене мождине). Такође је примећено да се код неуролошке болести Хантингтонове хореје смањује концентрација цупстанце P у супстанцији нигри. ***Вазопресин*** и ***окситоцин***, два нона-пептида, се налазе у нервним завршецима у неурохипофизи. Они се понашају и као неуротрансмитери, и као хормони. Као неуротрансмитери, они инхибирају неуроне у неурохипофизи; физиолошки значај те инхибиције није познат. Као хормони, они делују на удаљене органе. Окситоцин контрахује глатке мишићне ћелије утеруса и миоепителне ћелије млечних жлезда, а релаксира глатке мишићне ћелије јајовода. Вазопресин (други назив је антидиуретски хормон) олакшава апсорпцију воде у сабирним каналићима бубрега и контрахује крвне судове гастроинтестиналног тракта.

У мозгу су такође откривени ***ендогени опиоидни пеп-тиди***, који се везују за опиоидне рецепторе (ми, капа и делта). Они настају разградњом

великог протеина, проопиомела-нокортина. У опиоидне пептиде спадају *бета-ендорфин* (30 аминокиселина), *леуцин- и метионин - енкефалин* (по 5 амино-киселина) и *дајнорфин А и Б* (по 8 аминокиселина). Ендогени опиоидни пептиди контролишу осећај и доживљај бола.

Имидазолински рецептори

Имидазолидин је петоциклус са два атома азота у себи. У почетку се мислило да постоји група рецептора за коју се селективно везују једињења са имидазолидинским прстеном у себи, па су такви рецептори названи „имидазолидински“. Касније је схваћено да се и другачија једињења везују за те рецепторе, али је назив „имидазолински“ остао. Постоје три подтипа имидазолинских рецептора: **I_1, I_2 и I_3**. I_1 рецептори су значајни за ефекат централних антихипертензива, какви су **моксонидин и рилменидин**. Активација I_2 рецептора доводи до смањења перцепције бола и смањеног одумирања неурона у централном нервном систему. За сада нема лекова са дејством на ове рецепторе у промету, али је у току испитивање супстанце CR4056 [2-fenil-6-(1H-imidazol-1il) hinazolin] која је код животиња показала јако аналгетско дејство. I_3 рецептори се налазе на АТП-осетљивим калијумским каналима у β-ћелијама панкреаса, и укључени су у лучење инсулина.

Крвно-мождана баријера

Између крви и неурона у ЦНС-у постоји баријера коју лекови и ендогене супстанце морају прећи да би из крви доспели до неурона. Ту баријеру називамо крвно-мождана баријера. Она се састоји од ендотелних ћелија мождaних капилара и продужетака астроцита, који обавијају капиларе. Ендотелне ћелије можданих капилара су међусобно чврсто спојене и немају поре, тако да супстанце из крви морају проћи КРОЗ ендотелне ћелије да би доспели до неурона.

Кроз ендотелне ћелије дифузијом лако пролазе липосолубилне супстанце, тј. лекови који при pH крви од 7.4 нису много јонизовани. Хидросолубилне супстанце могу проћи кроз крвно-мождану баријеру само ако искористе транспортни механизам за ендогене супстанце, којим ендотелне ћелије снабдевају мозак неопходним материјама (нпр. транспортере за глукозу, аминокиселине ГАБА-у, глицин, глутамат, аспартат, пурине). Због великог броја транспортних механизама, за које је потребна енергија, ендотелне ћелије су изузетно богате митохондријама.

У неким деловима мозга крвно-мождана баријера не постоји (капилари су пропустљиви), што омогућава да неурони директно „осете“ присуство појединих супстанци у крви. Те области су хемиорецепторна зона у ареи постреми (испод пода 4. коморе), преоптички рецесус и делови пода 3. мождане коморе у близини хипофизе.

Крвно-мождана баријера није довољно развијена код фетуса и новорођенчета, па многи лекови лако продиру у ЦНС у том периоду живота.

СЕДАТИВИ И ХИПНОТИЦИ

Седативи и хипнотици су лекови који смањују општу активност ЦНС-а; зависно од дозе, они ту активност могу више или мање смањити. У малим дозама доводе само до седације, у већим изазивају поспаност и сан, а у токсичним дозама уводе болесника у коматозно стање. Дају се болесницима који су узнемирени, обично у кратком временском периоду (7-10 дана). Дужа примена није пожељна, јер долази до навикавања и зависности болесника, а његов основни проблем - узрок узнемирености - није решен.

Данас се највише користе седативи ***бензодиазепини***. На-зив су добили по својој хемијској грађи: костур молекула чини бензолов прстен (*бензо*-) за који је везан хетероциклус са два атома азота (-*диазепини*).

Бензодиазепини се везују за своје рецепторе у ЦНС-у (који су заправо делови рецептора за ГАБА-у) и олакшавају дејство гама-аминобутерне киселине (инхибиторног трансми-тера у ЦНС-у, тако што повећавају ***учесталост*** отварања рецептора за ГАБА-у - хлорног канала); тиме доводе до појачања инхибиције и депресије активности ЦНС-а. Пошто се бензодиазепини везују за другачије место на ГАБА рецептору него сама ГАБА, а утичу на везивање ГАБА-е на њеном делу рецептора, такав ефекат се назива *алостеричком модифика-цијом.* За исти бензодиазепински рецептор везују се супстанце из групе бета-карболина, које делују супротно од бензодиазе-пина: отежавају дејство ГАБА-е. Због таквог деловања, бета-карболине називамо инверзним агонистима, који код експери-менталних животиња изазивају анксиозност и конвулзије.

Први бензодиазепин који је ушао у широку употребу је био хлордиазепоксид. До сада је синтетисано више од 2000 бензодиазепина, од којих се тридесетак користе као лекови. Код нас се највише користе диазепам, лоразепам, бромазепам, алпразолам, клоназепам и мидазолам. Бензодиазепини су прилично безбедни лекови за примену - чак и у врло великим, токсичним дозама ретко доводе до потпуне депресије ЦНС-а и смрти. Међутим, ако се узму заједно са алкохолом или неким другим седативом, депресивни ефекат се сумира и може доћи до фаталног исхода. Специфични антидот за тровање бензодиазе-пинима је *флумазенил*, лек који блокира бензодиазепински рецептор.

Бензодиазепини смањују анксиозност, али су уз то паци-јенти успорени и поспани. Веће дозе доводе до релаксације попречно-пругастих мишића и сна. Ма колико даље повећавали дозу бензодиазепина, нећемо моћи да продубимо бесвесно стање пацијента толико да дође до престанка дисања

или рада срца. Због тако велике терапијске ширине, односно безбед-ности, бензодиазепини су данас седативи избора.

Основне индикације за примену бензодиазепина су узне-миреност болесника (анксиозност) и несаница. Осим седације и хипнотичког ефекта, бензодиазепини изазивају и релаксацију попречно-пругастих мишића (једино диазепам има клинички значајно дејство), па се могу користити за лечење спастич-ности. Међу бензодиазепинима у погледу седативног ефекта нема суштинске разлике, али када је у питању хипнотичко дејство (изазивање сна), највише се користе нитразепам, флу-разепам и темазепам. Осим као седативи, диазепам и лоразепам се користе за прекид епилептичког статуса, у виду интравенске ињекције. У току ендоскопских процедура болесницима се често даје мидазолам, бензодиазепин који се брже од осталих елиминише из организма (јер је хидросолубилан), ради изазивања тзв. "свесне седације", односно смирења болесника при обављању ових непријатних прегледа. Мидазолам осим тога (као и сви остали бензодиазепини) изазива ***антероградну амнезију*** (особа која га прими се не сећа касније онога шта се дешавало у идућих сат-два) тако да болесник пристаје на поновљене прегледе.

Бензодиазепини се такође успешно користе за сузбијање апстиненцијалног синдрома код алкохоличара.

Примену бензодиазепина треба избегавати у трудноћи: описани су тератогени ефекти! Ако их трудница користи и у последњем месецу трудноће, после рођења код детета ће се јавити апстиненцијални синдром (узнемиреност, плач, проблеми са исхраном, ретко конвулзије). Најчешћа нежељена дејства бензодиазепина су поспаност, слаба моторна координација, конфузија и губитак меморије. Ређе се јављају халуцинације, замагљен вид, парадоксална ексцитација и гастроинтестиналне тегобе.

Бензодиазепини се метаболишу у јетри; већина се прво оксидише на цитохромима, а затим коњугује са глукуронском киселином. Изузеци од овог правила су лоразепам, који се директно коњугује, и клоназепам, који се директно ацетилира. Према дужини дејства (које зависи од брзине метаболизма и активности метаболита) бензодиазепини се могу поделити на: (1) дугоделујуће – хлордиазепоксид, диазепам и флуразепам; (2) средњеделујуће – лоразепам, клоназепам, алпразолам, темазепам; и (3) краткоделујуће – мидазолам и триазолам.

Бензодиазепине треба примењивати у мањим дозама код пацијената са хроничном респираторном инсуфицијенцијом (опасност од депресије дисања) и код старијих од 65 година. Не треба их прописивати пацијентима са тешком инсуфицијенци-јом јетре, јер могу провоцирати енцефалопатију.

На бензодиазепине се ствара *толеранција*, и пацијенти постају психички и физички *зависни* после дуже употребе ових лекова. Ако се нагло прекине са узимањем бензодиазепина, настаје апстиненцијални синдром, који се састоји од следећих симптома: несанице, анксиозности, тремора, мишићне сла-бости, мучнине, хипералгезије и конвулзија (ретко се јављају). Апстиненцијални синдром се може спречити ако се прво пацијент преведе на еквивалентне дозе диазепама (зато што је његово време полу-елиминације дуго), а затим се дневна доза смањује за око 10 до 20% недељно, све док се примена не прекине потпуно.

Да би се избегло стварање толеранције и зависности од бензодиазепина, препоручује се да их пацијенти не користе дуже од 4 недеље када је у питању лечење несанице, односно не дуже од 8 недеља, када је у питању лечење анксиозности.

У пракси је веома важно не заборавити да бензодиазепини имају адитивно депресивно дејство на ЦНС са многим другим лековима: алкохолом, другим седативима, антипсихотицима, антихистаминицима, антиепилептицима, опиоидима и антиде-пресивима.

До појаве бензодиазепина највише коришћени седативи и хипнотици су били ***барбитурати***. После везивања за своје посебно место на бета подјединици рецептора за ГАБА-у (подтип "А") у централном нервном систему, они као и бензодиазепини потенцирају дејство ГАБА-е, али на други начин. Делују ***продужавајући време*** за које је хлорни канал (рецептор за ГАБА-у) отворен. Поред дејства на ГАБА А рецепторе, барбитурати спречавају ослобађање глутамата и блокирају његове рецепторе. Основна дејства барбитурата су: седативно, хипнотичко, анестетичко и антиконвулзивно.

Фенобарбитал, пентабарбитал и други барбитурати су знатно опаснији за примену од бензодиазепина. Уколико се дају у довољно великој дози, доводе до депресије и најнижих делова ЦНС-а (кардиоваскуларног и респираторног центра) и смрти. Тровања барбитуратима (самоубилачка и убилачка) су иначе врло честа. Антидот не постоји, већ се користе мере које подржавају рад срца и плућа (инфузије физиолошких раствора, вештачка вентилација).

Данас се барбитурати ретко користе као седативи и/или хипнотици, јер су бензодиазепини подједнако ефикасни, а много безбеднији за примену. Главна примена барбитурата са дужим дејством (које траје неколико часова) је у превенцији епилептичких напада и лечењу фебрилних конвулзија код деце (у ове сврхе се највише користи фенобарбитал). Барбитурат са краткотрајним дејством (тиопентон-натријум) се користи за краткотрајну

интравенску анестезију или за увођење у општу инхалациону анестезију.

Барбитурати се метаболишу у јетри, прво оксидацијом на цитохромима, а затим коњугацијом. Према дужини дејства могу се поделити на: (1) дугоделујуће – фенобарбитал; (2) средњеделујуће – амобарбитал и бутабарбитал; (3) краткоделујуће – пентабарбитал и секобарбитал; и (4) ултракраткоделујуће – тиопентон-натријум.

Нежељена дејства барбитурата су прекомерна седација, депресија, слабљење процеса мишљења и меморије, затим појава нистагмуса, атаксије (церебеларни симптоми) и зависно-сти (физичке и психичке). Такође убрзавају метаболизам многих лекова (а тиме и њихову елиминацију из организма) јер индукују синтезу монооксигеназе у јетри. Контраиндиковани су код особа са хепатичном порфиријом (поремећај у синтези хема) јер убрзавају стварање токсичних прекурсора хема.

Осим бензодиазепина и барбитурата и друге супстанце показују седативно и хипнотичко дејство: хлорал-хидрат, мепробамат, глутетимид, етхлорвинол и други. Међутим, како имају више нежељених дејстава, а немају никаквих предности у односу на бензодиазепине и барбитурате, користе се изузетно ретко.

Забензодиазепинскерецепторесемогувезатидвалека,којаимајудругачију хемијску грађу од бензодиазепина: **зол-пидем, зопиклон и залеплон**. Иако се везују за исте рецепторе, другачије модулирају дејство ГАБА-е, па се њихови ефекти унеколико разликују од ефеката бензодиазепина. Они изазивају седацију и хипнозу, али слабије од бензодиазепина делују анксиолитички, миорелаксантно и антиконвулзивно. Због кратког дејства, ови лекови се користе као хипнотици, посебно код несаница код којих је проблем успављивање. Пацијенти сутрадан немају проблема са мамурлуком. Време полу-елиминације залеплона је само 1 сат, золпидема 2-3 сата и зопиклона 5 сати. Хипнотике у пракси треба прописивати највише 3-4 недеље; несаница се трајно мора лечити **узрочно**.

Нови хипнотик са другачијим механизмом дејства је даридорексант. **Даридорексант** блокира оба рецептора за неуропептид орексин: орексин рецептор 1 (OX1) и орексин рецептор 2 (OX2). После примене овог лека пацијент брзо заспи, и ако се пробуди током ноћи, попсле тога опет брзо заспи. Сутрадан пацијент не осећа мамурлук, али му се може десити да изненада заспи, налик на оно што се догађа код нарколепсије. Главна нежељена дејства су главобоља и назофарингитис.

Чисти анксиолитици раздвајају седативни ефекат од анксиолитичког. **Буспирон** је један од релативно нових лекова за кога је показано да има анксиолитичко деловање а да не изазива седацију. Он се везује за

серотонинске рецепторе типа 5-HT_{1A} (на које делује као парцијални агониста), и да би испољио своје дејство, треба да прође бар недељу дана од почетка примене. Буспирон такође нема миорелаксантно ни антиконвулзивно дејство.

Примена буспирона је резервисана за лечење генера-лизованог анксиозног поремећаја и анксиозности која прати де-пресију. Најчешћа нежељена дејства буспирона су лака врто-главица и главобоља. Не изазива зависност.

Табела 1. Дозе највише коришћених седатива (прерачунато на одраслу особу тежине око 70kg)

СЕДАТИВ	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Диазепам	Статус епилептикус	Интравенска ињекција (и.в.)	10 mg	Иста доза се може поновити после 30-60 минута
Диазепам	Узнемиреност	орално	2 mg	8 часова
Нитразепам	Несаница	орално	5 mg	Једна доза пред спавање
Мидазолам	“Свесна седација”	и.в.	2 mg	После 2 минута додати 0.5 mg, ако треба

СТИМУЛАНСИ ЦЕНТРАЛНОГ НЕРВНОГ СИСТЕМА

Стимулација централног нервног система обухвата *повећање будности, појаву анксиозности и, ако је изразито снажна, конвулзије*. Стимулација може настати на три основна начина: депресијом инхибиторне неуротрансмисије у ЦНС-у, појачањем ексцитаторне неуротрансмисије или отклањањем пресинаптичке контроле ослобађања неуротрансмитера. Ле-кови који стимулишу ЦНС се могу сврстати у три групе: ана-лептичке стимулансе, психомоторне стимулансе и метилк-сантине.

Аналептички стимуланси

У ову групу спадају алкалоиди **стрихнин и пикротоксин**, и синтетске супстанце **доксапрам и пентилентетразол**. Док-сапрам, пентилентетразол и пикротоксин се везују за посебно место на рецептору за ГАБА-у (тзв.

пикротоксинско место), и ометају дејство ГАБА-е, што доводи до затварања хлорног канала и деполаризације мембране неурона. Стрихнин делује на други начин: он блокира рецепторе за инхибиторни неуротрансмитер глицин, који су посебно присутни у кичменој и продуженој мождини. Инхибиција глицинских рецептора омогућава хиперактивност спиналних и булбарних рефлекса.

Аналептички стимуланси се готово не користе као лекови. Једино се доксапрам понекад примењује за отклањање респи-раторне депресије после опште анестезије.

Сви лекови из ове групе се добро апсорбују после оралне примене, и делују краткотрајно, јер се брзо метаболишу у јетри.

Ако се примене у токсичним дозама, аналептички стимуланси изазивају стимулацију дисања, тахикардију, хипер-тензију, тоничко-клоничке конвулзије, а затим кому. **Тровање стрихнином** изгледа нешто другачије: због дезинхибиције спиналних и булбарних рефлекса, отровани на најмању звучну или светлосну стимулацију реагује хиперекстензијом, која у екстремним случајевима прелази у опистотонус. За време хиперекстензије пацијент не може да дише, тако да се при пуној свести заправо гуши. Бензодиазепини диазепам и клоназепам могу донекле да сузбију дејство стрихнина.

Психомоторни стимуланси

У психомоторне стимулансе спадају **амфетамин, метамфетамин, пемолин и метилфенидат**. Они делују тако што осло-бађају катехоламине из пресинаптичких завршетака, спречавају њихово поновно преузимање и стимулишу допаминске и серотонинске рецепторе.

Ови лекови се добро апсорбују после оралне примене, делом метаболишу у јетри, а делом излучују неизмењени у ури-ну. Пошто су они слабе базе, њихово излучивање се може пове-ћати форсираном диурезом и закишељавањем урина.

Амфетамин, пемолин и метилфенидат се користе за лечење *поремећаја „дефицит пажње/хиперактивност“* код деце (хиперактивност, импулсивно понашање и немогућност концентрације). Амфетамин је такође ефикасан у лечењу *нарколепсије* (поремећај који се карактерише нападима сна у току дана, наглим губитком мишићног тонуса – катаплексијом, ноћним морама и млитавом парализом за време буђења). За лечење нарколепсије се са успехом користи и лек модафинил, чији механизам дејства је непознат.

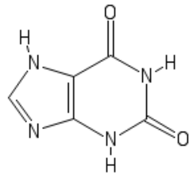
Ако се ови лекови предозирају, настају еуфорија, тремор, стимулација

срца, иритабилност, несаница, а затим конвулзије и кома. Хронична примена психомоторних стимуланаса доводи до губитка телесне тежине због анорексије и стања које наликује психози.

Психомоторни стимуланси изазивају психичку и физичку зависност. На њих се развија и толеранција. Када се нагло прекине са дуготрајном применом амфетамина, јавља се апстиненцијални синдром, сачињен од следећих симптома: дуготрајно спавање, умор, депресија и екстремна глад.

Метилксантини

Метилксантини имају ксантинско језгро, које је заједничко пуринским базама и мокраћној киселини.



Ксантинско језгро

Слика 18. Ксантинско језгро.

Фармаколошки значај имају три метилксантина: кофеин, теофилин и теобромин. Кофеин се налази у кафи (једна шо-љица кафе има око 100 mg кофеина), чају (30 mg по шољи чаја), какау (шоља топлог какаа има 15 mg кофеина) и кока-коли (40 mg на 330 ml). Теофилин се налази у чају, а теобромин у какау.

Метилксантини се добро апсорбују после оралне примене. Метаболишу се до деривата мокраћне киселине.

Метилксантини блокирају A_1 рецепторе за аденозин, и тако спречавају инхибиторно дејство аденозина и на постси-наптичку и на пресинаптичку мембрану. Поред тога, кофеин делује и као инверзни агониста бензодиазепинских рецептора, тако да смањује пропустљивост канала за јоне хлора. Сви ови ефекти у крајњем доводе до деполаризације мембране неурона и њихове ексцитације.

Метилксантини се користе за лечење интоксикације де-пресорима ЦНС-а: примењује се интрамускуларно комбинација кофеина и натријум бензоата. Теофилин се користи за прекид напада бронхијалне астме, у форми етилендиаминске соли, познате под називом аминофилин. Аминофилин

се може применити парентерално или ректално. Аминофилин се такође користи за лечење едема плућа, у облику ињекције. Кофеин се у форми цитратне соли користи за краткотрајно лечење апнее код превремено рођене деце. Када се аминофилин примењује у виду интравенске ињекције, она мора трајати најмање 20 минута. Ако се примењује брже, постоји опасност од настанка аритмија.

Кофеин је такође ефикасан у комбинацији са неопиоид-ним аналгетицима за прекид главобоље, јер изазива вазокон-стрикцију крвних судова мозга.

Нежељена дејства метилксантина су нервоза, несаница, и делиријум после примене великих доза. На срцу се јављају екстрасистоле и тахикардија. Дисање је убрзано, а излучивање мокраће повећано.

На кофеин из кафе се може развити ***зависност***. Особе које пију више од 6 шољица кафе дневно постају зависне од кофеина, тако да ако не унесу уобичајену дозу добијају тешку главобољу и осећај умора.

АНТИПСИХОТИЦИ

Назив **"психоза"** означава поремећај који може имати ра-зличите узроке, али мора имати следећу симптоматологију: халуцинације, илузије, смањена способност за обраду инфор-мација и извлачење логичних закључака, кататонија, несврси-сходно понашање, агресија и губитак асоцијација. Шизофре-нија је врста психозе, која се карактерише хроничним током, губитком емоција, повлачењем и осећањем губитка контроле над сопственим мислима. Симптоми шизофреније се могу поделити на "*позитивне*", који заправо представљају ненор-мално појачање нормалних функција (нпр. агитација), и на "*негативне*", који представљају губитак нормалних функција (нпр. губитак емоција). Негативни симптоми су далеко отпор-нији на терапију.

Сматра се да биохемијску основу шизофреније чини повећана активност допаминергичких нервних путева: мезо-лимбичког и мезо-кортикалног. Антипсихотици пре свега блокирају допаминске рецепторе на неуронима на којима се завршавају допаминергички путеви (сви блокирају $Д_2$ подтип рецептора). Међутим, блокада допаминских $Д_4$ и 5-$ХТ_2$ серотонинских рецептора такође доприноси антипсихотичном ефекту. Поред поменутих рецептора, један број антипсихотика блокира и мускаринске, алфа-адренергичке и $Х_1$ хистаминер-гичке рецепторе.

Антипсихотоци су лекови који служе за лечење ши-зофреније,

маничне фазе манично-депресивне психозе и неких делирантних стања. Антипсихотици су сврстани у 4 хемијске класе: **фенотиазини** (који се деле на *алифатична* једињења - хлорпромазин, *пиперидине* - тиоридазин, и *пиперазине* – флуфе-назин), **бутирофенони** (халоперидол), **тиоксантени** (тиотик-сен) и остали, тзв. "**атипични**" или "нови" лекови. Атипични антипсихотици (клозапин, оланзапин, рисперидон и његов активни метаболит палиперидон, кветиапин, зипрасидон, арипипразол, асенапин, карипразин) осим тога што се везују за D_2 допаминске рецепторе, могу блокирати D_4 рецепторе и рецепторе за серотонин, посебно 5-HT_2 подтип. Због тог својства, ови лекови утичу на нешто већи број симптома шизофреније него "типични" антипсихотици.

Антипсихотици пре свега сузбијају тзв. "позитивне" симптоме шизофреније: појаву сумануутих идеја, илузије и халуцинације, агитираност. "Негативни" симптоми шизофре-није (слаба социјализација, емоционална затупљеност, дефицит у процесу мишљења), на жалост, слабо реагују на ове лекове. Да би се испољио пун ефекат антипсихотика, треба да прође више дана, па и недеља. Око 40% болесника слабо реагује на "типичне" антипсихотике; код њих је индикована примена клозапина, који за сада важи за најефикаснији антипсихотик.

Због своје неселективности блокирају рецепторе и у дру-гим допаминергичким путевима. То је разлог појаве њихових најчешћих нежељених дејстава: синдрома сличног Паркинсо-новој болести (акинезија, ригидитет и тремор), акутне дисто-није (крвљење врата, главе, лица), акатизије (напади хипермо-тилитета) и тардивне дискинезије (појава хореиформних покре-та после вишемесечне терапије) услед блокаде нигро-стрија-талног пута; лучења млека (галактореје), аменореје, гинеко-мастије и губитка либида код мушкараца, и појачања либида код жена, све услед блокаде тубероинфундибуларног пута и повећане секреције пролактина. Антипсихотици блокирају и мускаринске рецепторе, па често испољавају нежељена антихо-линергичка дејства: опстипацију, отежано мокрење, сувоћу уста, отежано знојење, поремећај акомодације. У извесној мери ови лекови блокирају и α-адренергичке рецепторе што доводи до постуралне хипотензије и немогућности ејакулације. Антипсихотици такође подешавају хипоталамички термостат на ниже вредности што резултира хипотермијом. Још непоз-натим механизмом они изазивају поремећаје ритма срца (посебно тиоридазин, који изазива продужење QT-интервала), делују епилептогено и код малог броја болесника изазивају хепатитис праћен иктерусом. Ретко, али веома тешко нежељено дејство антипсихотика је тзв. неуролептички малигни синдром. Карактерише

се мишићним ригором, порастом телесне темпе-ратуре и хипотензијом са тенденцијом преласка у шокно стање. Лечи се пре свега престанком примене антипсихотика, леком који спречава ослобађање калцијума из саркоплазматског ретикулума (дантролен), и неспецифичним мерама за борбу против ацидозе и шока.

Због блокаде H_1 хистаминергичких рецептора, многи антипсихотици (посебно фенотиазини) изазивају седацију, па је то разлог да се једна, дневна доза лека узима увече, пре одласка у постељу.

Антипсихотици изазивају фотосензибилизацију, и могу се таложити у рожњачи, сочиву и ретини (тиоридазин може иза-звати и ретинопатију).

Клозапин има посебну склоност ка изазивању неутро-пеније, па је неопходно пратити број леукоцита у периферној крви за време терапије овим леком.

Атипични антипсихотици се по нежељеним дејствима делом **разликују** од типичних. Док код типичних антипсихо-тика доминирају поремећаји моторике и нежељена дејства због блокаде других рецептора аутономног нервног система, код атипичних су ти ефекти знатно мање изражени. Међутим, ати-пични антипсихотици имају изражена **метаболичка** нежељена дејства: код пацијената долази до пораста телесне тежине (сем код арипипразола), хиперлипидемије, смањења толеранције глукозе, хипергликемије, па и настанка дијабетеса. Од свих атипичних антипсихотика, најизраженија метаболичка нежеље-на дејства имају клозапин и оланзапин, а најмања арипипразол (не изазива пораст телесне тежине и хиперлипидемију) и зипрасидон.

Антипсихотици поседују још једно корисно дејство: спречавају повраћање. Заједно са опиоидним аналгетиком фентанилом примењује се халоперидол за изазивање тзв. неуролепт-аналгезије у којој је могуће обавити краће хируршке интервенције или непријатне дијагностичке процедуре; антипсихотик смањује емоционалну реакцију болесника на бол.

Избор антипсихотика

Мада има неких клиничких студија које тврде да су атипични антипсихотици ефикаснији од класичних ("типичних"), још увек нема довољно доказа да би се заузео дефинитиван став. Карактеристично за антипсихотике је да им је ефекат веома индивидуалан: један болесник добро реагује на неки од антипсихотика, док на друге није реаговао, а други болесник, пак, реагује само на један од лекова који нису имали ефекта на првог болесника. Дакле, за сваког болесника треба изабрати

антипсихотик који њему највише одговара. Треба почети са једним леком, па ако није ефикасан прећи на други, и тако редом, све док се не пронађе најбоље решење.

Приликом избора антипсихотика треба водити рачуна и о њиховим склоностима да изазову нежељена дејства, поготово кад пацијент већ има неко додатно обољење, као што су метаболички синдром или пролактином. Од атипичних антипсихотика, најмању склоност да изазове екстрапирамидни синдром има кветиапин, а највећу склоност да изазову хиперпролактинемију имају рисперидон и палиперидон. Најмањи ризик од метаболичког синдрома носе арипипразол, зипрасидон, асенапин и палиперидон.

Дозни режим антипсихотика

Болесници са шизофренијом готово без изузетка захтевају континуирану терапију антипсихотицима. Никада не треба комбиновати више антипсихотика, јер се тиме не добија на ефикасности. Антипсихотици се најчешће могу примењивати у само једној дневној дози, обично пред спавање. Пошто не постоји корелација између концентрације антипсихотика у серуму и њиховог ефекта, дозирање је крајње индивидуално; заправо код сваког болесника треба почети са најмањим дозама, па их повећавати док се не добије ефекат. Затим даље наставити терапију са тако одређеном дозом.

Парентерално се могу примењивати халоперидол, рисперидон и оланзапин. Парентерална примена је значајна за смиривање симптоматологије код акутних психоза и **делиријума** који се веома често јавља код старих особа после пријема у болницу.

Понекада пацијенти са шизофренијом не сарађују у по-гледу редовног узимања лека, па је тешко остварити контролу болести. У таквим ситуацијама пацијентима можемо уместо оралне форме дати интрамускуларну ињекцију антипсихотика, у виду **депо-препарата**. У депо-препарату је антипсихотик везан за дуголанчану масну киселину (нпр. флуфеназин или **халоперидол-деканоат**) или се налази у микроскопским лоптицама (микросфере) сачињеним од полимера млечне киселине и гликолне киселине (poly lactic-co-glycolic acid, нпр. **депо препарат рисперидона**). Постепено хидролизује веза антипсихотика са масном киселином или хидролизују везе у полимеру микросфера, и антипсихотик се постепено ослобађа у крв. Довољно је применити само једну ињекцију на 3 недеље, а да за све то време пацијент има стабилну концентрацију лека у крви.

Табела 2. Дозе највише коришћених антипсихотика (прерачунато на одраслу особу тежине око 70kg)

АНТИПСИХОТИК	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Хлорпромазин	Делиријум	интра-мускуларна ињекција (i.m.)	50 mg	-
Хлорпромазин	Шизофренија	орално	50 mg	8 сати
Тиоридазин	Шизофренија	орално	50-200 mg	8 сати
Флуфеназин-деканоат	Шизофренија	i.m.	25 mg	15 дана
Рисперидон	Шизофренија	орално	1-8 mg	24 сата

АНТИДЕПРЕСИВИ

Депресија представља поремећај расположења који се јавља у читавом спектру клиничких слика: код нормалне особе она пролази када се отклони догађај који ју је проузроковао; код неуротичне депресије узрочни догађај је скривен у подсвести болесника - депресија се може излечити психотерапијом, тако што на крају болесник постане свестан узрочног догађаја; код психотичне депресије (данас су примеренији називи „велики депресивни поремећај“ или „велика депресија“) нема узрочног догађаја, и разлог болести је биохемијски поремећај неуротрансмисије у централном нервном систему. Симптоми депресије су: осећај кривице, самопотцењивање, недостатак мотива, несаница, губитак апетита, жеља за самоуништењем. Велика депресија се може јављати као таква, или у склопу са манијом (периоди депресије се смењују са периодима маније / агитација, добро расположење непримерено околностима, иритабилност, плаховитост/) као део тзв “биполарне психозе”.

Мада је биохемијски основ великог депресивног поремећаја још недовољно јасан, постоје докази да је смањена активност норадренергичких и серотонергичких путева у ЦНС-у (и норадреналин и серотонин су хемијски моноамини, па се овакво мишљење о узроку депресије назива “моноаминском теоријом”). Антидепресиви повећавају активност ових путева повећавајући количину неуротрансмитера у близини рецептора. То чине на два начина: 1) блокадом поновног преузимања медијатора

(трициклични антидепресиви, хетероциклични /или "атипични"/ антидепресиви и селективни блокатори преузимања серотонина) или 2) блокадом разградње медијатора (инхибитори ензима моноаминооксидазе - МАО). Сви антидепресиви своје дејство испољавају ***тек после латентног периода од 2-4 недеље***, тако да у том периоду треба интензивно чувати болесника од покушаја самоубиства.

Однедавно је у клиничку употребу ушао нови антидепресив са потпуно другачијим механизмом деловања у односу на већ поменуте антидепресиве: **ескетамин**, дериват интравенског анестетика кетамина. Ескетамин делује преко појачања дејства глутамата у централном нервном систему.

Трициклични антидепресиви

Имипрамин је био први лек из ове групе за који је показано да је ефикасан у сузбијању симптома депресије (кра-јем педесетих година двадесетог века). Касније је синтетисано још неколико лекова сличне ефикасности и хемијске грађе, са три циклуса у молекулу, који су сви једним именом названи «трициклични антидепресиви». То су *терцијерни* амини амитриптилин, имипрамин, тримипрамин, доксепин, и *секундарни* амини десипрамин, нортриптилин и протриптилин.

Нажалост, трициклични антидепресиви показују много нежељених дејстава која су због њихове хемијске сродности са фенотиазинима слична нежељеним дејствима неуролептика. Поседују антимускаринско деловање (сува уста, опстипација, отежано мокрење, тахикардија, замућење вида), у кардиоваску-ларном систему могу изазвати осим тахикардије и постуралну хипотензију (због блокаде алфа$_1$ рецептора), а код предиспони-раних особа епилептички напад. Прекомерна седација такође чини озбиљан проблем у терапији (настаје због блокаде хистаминских Х$_1$ рецептора), посебно када је у питању амитри-птилин. Блокада Х1 рецептора је такође разлог повећања апетита и телесне тежине. Ако се предозирају, изазивају манију и аритмије.

Никада их не треба примењивати са алкохолом (потен-цирају његова депресивна дејства), хипотензивним лековима и инхибиторима МАО (јављају се хипертензивна криза, хиперпи-рексија, конвулзије). Антипсихотици, орални контрацептиви и неки блокатори преузимања серотонина инхибирају метабо-лизам трицикличних антидепресива у јетри, и тиме повећавају концентрацију трициклика у серуму.

Када се примењују трициклични антидепресиви, потребно је пратити њихову концентрацију у крви, пошто се успостави равнотежно стање.

Разлог за то су особе које споро метаболишу трицикличне антидепресиве (због дефицита одговарајућих ензима), којих има око 5%, и које и при уобичајеним дозама могу имати екстремно високе концентрације ових лекова у крви. Мерењем концентрације лека одмах по успостављању равнотежног стања, могуће је открити такве особе и смањи-вањем дозе спречити појаву тровања.

Трициклични антидепресиви се, осим за лечење депре-сије, користе за лечење ноћног мокрења код деце, неуропатија, хроничног бола и опсесивно-компулзивног поремећаја (овде је лек избора кломипрамин). Механизам деловања у овим боле-стима је нејасан.

Хетероциклични антидепресиви

У тежњи да се превазиђу поменути нежељени ефекти трицикличних антидепресива, синтетисан је велики број нових једињења са унеколико другачијим механизмом дејства - тзв. хетероциклични ("атипични") антидепресиви или антидепре-сиви друге генерације (мапротилин, амоксапин, тразодон, нефа-зодон, миртазапин, венлафаксин и бупропион). Амоксапин и мапротилин спадају у хетероцикличне антидепресиве, али су по ефекту и фармакокинетици веома слични трицикличним антидепресивима. Мапротилин има изразито велику склоност да изазива конвулзије, а амоксапин поред осталог блокира и рецепторе за допамин (делује као антипсихотици). Остали хетероциклични антидепресиви имају значајне специфичности, попут мање нежељених дејстава од осталих (венлафаксин), седативног ефекта (миртазапин и траздон) или изазивања неса-нице (бупропион). **Венлафаксин** се осим за лечење великог депресивног поремећаја користи са успехом у лечењу генерали-зованог анксиозног поремећаја, паничног поремећаја и социјалне фобије. **Миртазапин** се користи само за лечење деп-ресије, али нема антихолинергичко дејство, и не утиче на кардиоваскуларни систем, што га чини погодним леком за примену код старих особа. Иако спада у групу антидепресива, **бупропион** се данас не користи за лечење депресије, већ као помоћно средство за одвикавање од пушења код особа које су постале зависне од никотина. **Тразодон** се користи као антидепресив, али се доста и злоупотребљава због хипнотичког дејства за лечење несанице, и због седативног ефекта за лечење анксиозности. Код једног броја пацијената тразодон изазива оштећење ћелија јетре, а код неких мушкараца пријапизам (продужена и болна ерекција која се понекад завршава са трајним неуролошким оштећењем).

Селективни блокатори преузимања серотонина (СБПС)

Од 1987. године је у употребу уведена нова група антиде-пресива: селективни блокатори преузимања серотонина (флуоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, есцитало-прам и флувоксамин). Још увек није потврђено да блокатори преузимања серотонина имају већу ефикасност од класичних лекова, али су успешно деловали код неких болесника рефрактерних на класичне лекове.

Ови лекови не блокирају мускаринске, адренегичке нити хистаминергичке рецепторе, па немају антимускаринско и се-дативно дејство као трициклични антидепресиви. Код неких пацијената могу изазвати анксиозност и несаницу. Пошто често изазивају гастроинтестиналне тегобе, треба их узимати са храном, јер су тада тегобе мање. Ретко ови лекови могу иза-звати и крварење из гастроинтестиналног тракта. Чак трећина болесника који узимају СБПС имају сексуална нежељена дејства: аноргазмију, еректилну дисфункцију, одложену ејакулацију, смањен либидо.

Понекад СБПС могу изазвати «серотонински синдром» услед претераног нагомилавања серотонина (посебно ако се дају заједно са инхибиторима МАО). Овај синдром се састоји од хипертермије, ригидитета мишића, миоклонуса и конфузије. Код неких болесника је примећен пораст агресивности после узимања флуоксетина, а код малог броја повећана склоност самоубиству. Пароксетин доводи до пораста телесне тежине болесника, и делује седативно, уместо ексцитаторно.

Флуоксетин и пароксетин су снажни, а сертралин слаби **инхибитор** цитохрома P450 2D6 изоензима. Зато могу ступити у интеракције са лековима који се метаболишу помоћу тог изоензима, и повећати њихову концентрацију у крви, чиме се повећава токсичност. Посебно су опасне интеракције са леко-вима који имају уску терапијску ширину: са антиаритмицима из групе 1C (енкаинид, флекаинид, пропафенон). Циталопрам се од осталих СБПС издваја по изузетно малом потенцијалу за инхибицију P450 2D6 изоензима.

Од селективних блокатора преузимања серотонина пароксетин има најизраженији тератогени ефекат уколико се користи у прва три месеца трудноће.

Инхибитори моноамино-оксидазе

Постоје две врсте ензима моноамино-оксидазе: МАО-А и МАО-Б. МАО-А је неселективни ензим и оксидише све катехоламине у ЦНС-у (допамин, норадреналин) и серотонин; МАО-Б делује селективно само на допамин. Први инхибитори МАО су блокирали рад обе врсте ензима (ипрониазид, транилципромин, фенелзин, изокарбоксазид). Касније су синте-тисани селективни блокатори само МАО-А, од којих је кли-ничку примену нашао моклобемид.

Инхибитори МАО су ефикасни лекови за ендогену де-пресију, али се теже примењују од трицикличних антиде-пресива. Разлог лежи у бројним нежељеним ефектима, мањој терапијској ширини и интеракцијама са састојцима неких врста хране. Нежељена дејства донекле личе на нежељена дејства трицикличних антидепресива: поспаност, антимускарински ефекти (сува уста, отежано мокрење), постурална хипотензија, пораст телесне тежине, знојење и мишићни грчеви, жутица. По-себно се издваја повећан ризик од хемијског хепатитиса. Уколико се предозирају, долази до делиријума, конвулзија, хи-пертермије и коме. За време терапије инхибиторима МАО болесник не сме да узима стари сир, димљену рибу, вино и квасац. Поменуте намирнице садрже доста тирамина који делује тако што ослобађа катехоламине из нервних завршетака; пошто је МАО блокирана, тирамин може довести до ексцесив-ног накупљања норадреналина у близини рецептора и хипертензивне кризе.

Инхибиторе МАО не треба давати заједно са индиректним симпатомиметицима (ефедрин, амфетамин) и трицикличним антидепресивима јер може доћи до хипертензивне кризе. Та-кође, контраиндикована је њихова примена заједно са опиои-дом меперидином због настанка хиперпирексије, хипотензије и коме.

Због изражених нежељених ефеката и могућности озбиљ-них интеракција, инхибитори МАО су резервисани за пацијенте са депресијом резистентном на друге антидепресиве.

Кантарион као антидепресив

Кантарион (Hypericum perforatum) је широко распрострањена биљка са значајним лековитим својствима. У медицини се користи цела биљка (херба), обично сасушена и исецкана; из примарне дроге се обично справљају екстракти за хуману употребу.

Већина фармаколошких дејстава кантариона потиче од хиперицина,

флавоноида и хиперфорина. Кантарион поседује антидепресивно дејство; клиничке студије су показале да му је ефекат сличан ефекту трицикличних антидепресива на велики депресивни поремећај. Међутим, још увек није јасно када треба дати предност кантариону у односу на остале антидепресиве.

Ескетамин

Ескетамин је S-енантиомер интравенског анестетика кетамина, који модулира активност НМДА и АМПА рецептора за глутамат, а затим активира мождани неуротрофни фактор и механицистички циљ рапамицина (mTOR); два последња функционална протеина помажу развој неурома и пластичност синапси. Примењује се као назални спреј и има снажно антидепресивно дејство. За сада се користи само код депресије која не реагује на класичне антидепресиве. Најчешћа нежељена дејства ескетамина су дисоцијација, седација, вртоглавица, анксиозност, летаргија, осећај опијености и пораст крвног притиска.

Избор антидепресива

Сви до сада познати антидепресиви имају сличну ефика-сност, тако да се избор лека прави према индивидуалним карак-теристикама пацијента, нежељеним дејствима и одговору на лек. У принципу, пацијенти лакше прихватају блокаторе преузимања серотонина и новије хетероцикличне антидепресиве, јер имају мање седативно дејство и мање антимускаринских нежељених ефеката. Ако пацијент не реагује на први антидепресив, треба покушати са другим, па трећим, док се не постигне одговарајући ефекат. Комбинација антидепресива се у принципу избегава, мада има неких клиничких студија које су показале позитиван ефекат комбинације блокатора преузимања серотонина са десипрами-ном, бупропионом или миртазепином.

МАО инхибитори су показали добар ефекат код «ати-пичних» депресија (болесници са напетошћу, фобијама и хипо-хондријазом).

Антидепресиви се обично примењују пар година, а затим се покуша њихово укидање, уколико је пацијент добро. Када се прекида примена антидепресива, то се мора чинити ПО-СТЕПЕНО, тј. постепеним смањењем дозе током 2-4 недеље. Ако се примена антидепресива прекине нагло, долази до испољавања **апстиненцијалног** синдрома: мучнина, летаргија, вртоглавица и главобоља.

Најзад, антидепресиве **НЕ користимо** за лечење депресивне епизоде биполарног поремећаја, јер убрзавају прелазак из депресивне у маничну фазу. За превенцију и лечење депресивне фазе биполарног поремећаја користимо литијум, ламотригин или зипрасидон.

Табела 3. Дозе највише коришћених антидепресива (прерачунато на одраслу особу тежине око 70kg)

АНТИДЕПРЕСИВ	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Амитриптилин	Ендогена депресија	орално	75 mg	24 часа
Имипрамин	Ноћно мокрење	орално	25 mg за децу стару 6-7 година	24 часа
Тразодон	Ендогена депресија	орално	150 mg	24 часа
Флуоксетин	Ендогена депресија	орално	20 mg	24 часа
Моклобемид	Ендогена депресија	орално	150 mg	12 часа

ЛИТИЈУМ

Литијум је у организму делотворан у виду литијумовог јона (Li+) који је по хемијским особинама сличан јону натријума (Na+). Механизам деловања још није сасвим разјашњен (за сада се сматра да омета хидролизу инозитол-фосфата до инозитола, што је иначе неопходан корак за регенерацију фосфатидил-инозитола у мембрани ћелија, као и да мења функционисање Г-протеина, јер омета везивање јона магнезијума), али је литијум врло ефикасан у смиривању симптома маније (помаже код 70% болесника у року од 5 – 20 дана) и у профилакси манично-депресивне психозе (тј. смањењу учесталости маничних и депресивних епизода).

Литијум се добро апсорбује после оралне примене, и **не** везује се за протеине плазме. Литијум се елиминише урином. Елиминација литијума има двофазни карактер. У првих 10 часова после уноса дозе, елиминација је брза (елиминише се 40% дозе), а затим се успорава. Зато се препоручује узимање узорака крви за мерење концентрације литијума тек после 12 часова од последње дозе лека. Време полу-елиминације литијума је 12 до 24 сата.

Пошто продире у сва ткива, литијум има доста нежељених дејстава. Изазива пораст телесне тежине, ремети рад штитасте жлезде (хипотироидизам), изазива леукоцитозу, у бубрегу антагонизује дејство антидиуретског хормона доводећи до прекомерног излучивања разређене мокраће. На кожи доводи до појаве акни, а може погоршати и псоријазу. Због дејства на ЦНС јављају се тремор руку и понекад конфузија. Делује тера-тогено!

Литијум се примењује орално, у виду соли литијум-карбо-ната. Терапијска ширина је врло мала (терапијске плазма-кон-центрације литијума су од 0.5 до 1 mmol/l, а токсичне већ изнад 1.5 mmol/l !), и ако се пређе праг токсичних доза јављају се: прво повраћање, пролив, конфузија и атаксија, а касније поспа-ност, конвулзије, кома и аритмије. Уобичајена почетна доза литијум-карбоната је 200 mg сваких 6 часова, орално. Међутим, *неопходно је контролисати плазматске концентрације литијума у току терапије, и према њима подешавати дозу*; једино се тако може избећи појава токсичних ефеката.

Ради спречавања интоксикације литијумом веома је важно одржавати уобичајен унос натријума, и избегавати коришћење диуретика, који могу да доведу до хипонатремије. У случају да настане хипонатремија, токсичност литијума се повећава, јер улази у ћелије више него иначе.

Уместо литијума, за смирење симптома акутне маније и превенцију маничних и депресивних епизода код тзв. биполарног поремећаја могу се користити **антиепилептици**: валпроична киселина, карбамазепин, ламотригин или топирамат. Због једноставније примене и нешто мање токсичности, многи лекари им дају предност над литијумом за ову индикацију. Један од атипичних антипсихотика, зипрасидон, је такође ефикасан како у смиривању пацијента у акутној маничној епизоди који је агитиран (постоји ињекциона форма која се примењује парентерално), тако и у превенцији маничних и депресивних епизода биполарног поремећаја (за ту индикацију се користи орална форма лека).

ЕПИЛЕПСИЈА И АНТИЕПИЛЕПТИЦИ

Епилепсија

Епилепсија је поремећај мождане функције који се карак-терише повременом и непредвидљивом појавом конвулзија, невољних покрета, поремећаја свести, поремећаја понашања или поремећаја сензибилитета. Узрок лежи у нефизиолошкој, синхроној активацији групе неурона, која настаје због поре-мећаја функционисања јонских канала у мембранама неурона. Учесталост епилепсије у општој популацији је око 0.5%.

Све епилепсије се могу сврстати у 2 групе: фокалне (стари назив је био „парцијалне") и генерализоване.

Фокалне епилепсије могу бити просте (свест је очувана, јављају се невољни покрети или парестезије само на једном екстремитету, понекад долази до активације аутономног нервног система) и сложене (поремећај свести удружен са стереотипним понашањем, тзв. психомоторна епилепсија). Абнормална активација неурона остаје локализована само на један део централног нервног система. Ако се активација про-шири на све делове централног нервног система, фокални напади прелазе у генерализоване (секундарно се генерализују).

Генерализоване епилепсије се могу одликовати само губитком свести (такав напад се назива апсанс, од енглеске речи *absence,* што значи "отсутност", или *petit mal*, што на француском значи "мали напад") или је губитак свести праћен контракцијама попречно-пругастих мишића (тоничко-клонички напади /тоничко-клонички напад се назива још и *grand mal*, на француском "велики напад"/, клонички напади, тонички напади или миоклонички напади). Постоје и атонички напади, који се карактеришу изненадним губитком тонуса попречно-пругастих мишића.

По механизму настанка, апсанс се разликује од свих осталих епилепсија. Настаје услед неконтролисаних осцилација електричних импулса између таламуса и коре великог мозга. На електроенцефалограму се види карактеристична слика: ком-плекс шиљак-талас, са учесталошћу од 3 у секунди. У настанку и појачању ових осцилација пресудну улогу игра отварање Т-калцијумских канала у мембрани таламичких неурона.

Антиепилептици

Избор антиепилептика се врши на основу врсте епилеп-сије, јер

већина антиепилептика делује само на неке облике епилепсије. За лечење фокалних и тоничко-клоничких напа-да користе се карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, вал-проична киселина, фенобарбитал, ламотригин, леветирацетам, бриварацетам, зонисамид или топирамат. Апсанс представља специфичан облик епилепсије, на кога делују само етосукцимид или валпроична киселина. За атоничке и миоклоничке нападе лекови избора су валпроична киселина, клоназепам или леветирацетам. Поред наведених антиепилептика, постоје лекови који се углавном користе као додатна терапија, уз већ постојећи "основни" анти-епилептик: вигабатрин, габапентин, топирамат.

Највећи број болесника са епилепсијом (70%) се може успешно лечити само једним леком, док се осталима морају прописати два или више лекова. Пре почетка лечења важно је тачно утврдити врсту епилепсије, а затим почети лечење леком избора, постепеним повећањем дозе до контроле напада. Ако се контрола напада постигне, пацијент остаје затим дуго времена на истом леку, уз повремену контролу концентрације лека у серуму. Ако се контрола не постигне првим леком, треба поку-шати са још два лека појединачно; тек у случају терапијског неуспеха са три појединачна лека, пацијенту треба дати комбинацију антиепилептика. Приликом замене антиепилепти-ка, лек који се замењује почиње постепено да се укида тек пошто је постигнута пуна доза новог лека.

Пацијент коме је уведен антиепилептик остаје на таквој терапији најмање две године од последњег напада. Тек тада треба размотрити могућност укидања терапије; ако се лекар на то одлучи, укидање терапије мора бити веома постепено, кроз неколико месеци, постепеним смањивањем дозе.

Особе које имају епилепсију могу да возе само приватна возила, и то под условом да најмање годину дана нису имали нападе, или да се најмање 3 године нису јављали напади током будног стања.

Карбамазепин и окскарбазепин делују првенствено тако што блокирају канале за Na^+ у мембранама неурона. Блокада је зависна од активности неурона: што неурон чешће генерише акционе потенцијале, већи број његових Na^+- канала ће бити блокиран леком (отуда антиепилептици имају извесну селективност деловања, јер најјаче делују на ненормално актив-не неуронске групе; ово својство антиепилептика се назива "блокада зависна од употребе" - "use-dependent blockade"). Блокада Na^+- канала стабилизује потенцијал мировања и смањује надражљивост неурона. Поред тога, ова два лека дели-мично блокирају дејство ексцитаторног неуротрансмитера глу-тамата на NMDA рецепторе.

Карбамазепин и окскарбазепин имају слична нежељена дејства, само

су она слабије изражена код окскарбазепина. Осим гастроинтестиналних тегоба, јављају се диплопије, поспа-ност, конфузија, атаксија, генерализовани еритем, пролазна леукопенија и хипонатремија (због потенцијације дејства антидиуретског хормона). Само карбамазепин индукује синтезу изоензима CIP3A4, тако да убрзава елиминацију лекова који се метаболишу преко истог изоензима. То је посебно значајно за друге антиепилептике, оралне контрацептиве, варфарин и циклоспорин, чија концентрација у крви (а тиме и ефекат) значајно опада ако се примењују заједно са карбамазепином.

Осим за лечење епилепсије, карбамазепин и окскарба-зепин се користе за лечење биполарног поремећаја и неуропат-ског бола.

<u>**Фенитоин**</u> делује на све облике епилепсије, изузев апсан-са. Он блокира канале за натријум и калцијум, и потенцира дејство ГАБА-е.

Фенитоин се споро, али потпуно апсорбује из гастро-интестиналног тракта. Интравенски се може применити, али не и интрамускуларно, због неправилне апсорпције. За интраму-скуларну примену се користи *фосфенитоин*, про-лек, који се у организму потпуно претвара у фенитоин. Елиминација фени-тоина се одвија преко метаболизма у јетри, и има **сатурациони** карактер. Сатурација метаболичког пута се јавља већ при тера-пијским дозама, тако да концентрације лека у серуму могу веома варирати од пацијента до пацијента. То значи да дози-рање фенитоина мора бити веома опрезно, уз контролу концен-трације лека у серуму.

Нежељена дејства фенитоина су бројна, и знатно уче-сталија при већим дозама. Јављају се тремор, нистагмус, замућен вид, атаксија, конфузија, гастроинтестиналне тегобе. Гингиве хипертрофишу, црте лица постају грубље, појављују се акне, а код жена хирзутизам. Као и карбамазепин, он инду-кује метаболизам других лекова и витамина. Услед повећање разградње, долази до недостатка фолне киселине и витамина Д, па се јављају мегалобластна анемија и остеомалација. Такође, убрзава метаболизам варфарина и циклоспорина.

Осим за лечење епилепсије, фенитоин се користи и за лечење неуропатског бола и аритмија.

Новији антиепилептици који утичу на канале за јон натријума су <u>**зонисамид**</u> (блокира натријумске канале) и <u>**лакосамид**</u> (модулира натријумске канале тако да убрзава њихово затварање). Користе се као додатна терапија парцијалних епилепсија, што је олакшано чињеницом да слабо ступају у интеракције са другим антиепилептицима. Зонисамид је токсичнији, јер изазива конфузију, већу учесталост реналне калкулозе и олигохидрозу код деце (отежано знојење). Лакосамид изазива само

вртоглавицу и диплопију, али зато има значајни тератогени потенцијал ако се користи у првом тромесечју трудноће.

Валпроична киселина и њене соли, као натријум-валпроат, имају најшири спектар дејства од свих антиепи-лептика: делују повољно на све познате врсте епилепсије. То дугују многострукости свог механизма деловања: блокирају канале за натријум, потенцирају дејство ГАБА-е, блокирају Т-тип канала за калцијум и блокирају дејство глутамата на NMDA рецепторе. Због спорог продирања у неуроне, валпроич-на киселина постиже терапијски ефекат тек после латентног периода од неколико недеља.

У нежељена дејства валпроичне киселине и њених соли спадају гастроинтестиналне тегобе, ретко панкреатитис, пораст тежине због стимулације апетита, пролазна алопеција и раст коврџаве косе, тромбоцитопенија, тремор, атаксија и конфу-зија. У прво време терапије, валпроична киселина може изазва-ти тежак хемијски хепатитис (то је посебно често код деце млађе од 3 године). Зато се за време примене валпроичне кисе-лине мора често контролисати функција јетре (ниво трансами-наза у серуму). Валпроична киселина инхибира метаболизам неких антиепилептика, повећавајући њихову концентрацију у крви: фенобарбитала, ламотригина и активног метаболита карбамазепина.

Осим за лечење епилепсије, валпроична киселина и њене соли се користе за лечење неуропатског бола, биполарног поре-мећаја и профилаксу мигренозних напада.

Ламотригин је селективан лек, који блокира канале за јон натријума само на неуронима што користе глутамат и аспартат као трансмитере. Захваљујући том дејству, ламотригин може да спречи парцијалне и генерализоване нападе.

Нека од нежељених дејстава ламотригина су слична нежe-љеним дејствима карбамазепина: оспа, поспаност, диплопија, атаксија, главобоља, тремор. Међутим, ламотригин има и једно специфично нежељено дејство: изазива *синдром сличан грипу*, највероватније због утицаја на синтезу простагландина. Поред наведеног, изузетно је важно знати да се ламотригин мора уводити постепено у терапију, тј. од најмање до препоручене дозе одржавања, и то током 2 месеца. У противном, ако се одмах почне са узимањем препоручене дозе одржавања, може настати Стивен-Џонсонов синдром (појава була на видљивим слузокожама и кожи).

Фенобарбитал и примидон су ефикасни против свих врста епилепсије, изузев против апсанса. Оба лека потенцирају дејство ГАБА-е на $ГАБА_А$ рецепторе; примидон се у организму делом трансформише у фенобарбитал.

Примидон се све мање користи, јер нема предности над фенобарбиталом, а има више нежељених дејстава.

Слично карбамазепину и фенитоину, фенобарбитал може изазвати седацију, умор и конфузију. Код старих особа, могућа је појава парадоксалног узбуђења, а код деце хиперактивности. Доводи до дефицита фолне киселине, јер убрзава њен метаболизам у јетри. Фенобарбитал убрзава метаболизам и многих лекова, што доводи до губитка њиховог терапијског ефекта (нпр. других антиепилептика, циклоспорина, варфарина, оралних контрацептива). Изазива психичку и физичку зависност.

За лечење апсанса се користе лекови који селективно бло-кирају Т-канале за калцијум у мембрани таламичких неурона. То су **сукцинимиди** (етосукцимид) и оксазолидиндиони (триметадион). Етосукцимид има врло мало нежељених дејстава (мучнина и анорексија), тако да је данас потпуно истиснуо из употребе токсичнији триметадион. Осим на апсанс, етосукцимид делује повољно и на миоклоничке нападе, тонич-ке и атоничке нападе. Лек се добро апсорбује после оралне при-мене, али се споро метаболише у јетри на цитохрому CIP3A4 (време полу-елиминације 3 дана).

У новије време су синтетисани лекови који могу да кон-тролишу резистентне облике епилепсије. **Габапентин** се обично примењује заједно са блокаторима Na^+ канала ради контроле резистентних парцијалних епилепсија. Габапентин повећава ослобађање ГАБА-е из пресинаптичких завршетака. Осим за лечење парцијалних епилепсија, габапентин се користи и за лечење бола код неуропатија.

Габапентин може изазвати поспаност, атаксију, умор, ди-плопије, тремор и поремећај гликемије.

Вигабатрин повећава концентрацију ГАБА-е тако што иреверзибилно блокира ГАБА-трансаминазу, ензим који је разграђује. И он се употребљава само као допунски лек (уз основни антиепилептик) у лечењу епилепсије. Вигабатрин има озбиљно нежељено дејство на ретину: доводи до дефеката у видном пољу. Зато му је употреба данас ограничена само на оне болеснике који не реагују на другу антиепилептичку терапију.

Сасвим посебан механизам деловања има лек **тиагабин**. Тиагабин блокира преузимање ГАБА-е у неуроне и глија ћелије (енгл. „reuptake"), чиме повећава њену концентрацију и ефекат, посебно у таламусу и хипокампусу. У пракси се користи за лечење парцијалних напада, заједно са неким другим антиепи-лептиком. Понекад изазива тремор, слабљење концентрације и летаргију.

У клиничкој пракси од нових антиепилептика се најефи-каснијим

показао **топирамат**, који делује тако што блокира канале за натријум, блокира AMPA рецепторе за глутамат и потенцира дејство ГАБА-е.

Топирамат се показао као ефикасна монотерапија парци-јалних, затим генерализованих тоничко-клоничких напада, Ленокс-Гештаутовог (Lennox-Gestaut) синдрома и Вестовог (West) синдрома. Лек се релативно добро подноси; највећи део нежељених дејстава се јавља у прве 4 недеље: поспаност, за-мор, отежан процес мишљења, конфузија. После дуже употре-бе, код неких болесника примећена је појава камена у бубрегу. Смањује знојење, па у летњем периоду може довести до хипер-термије. Може изазвати и акутни глауком. Топирамат се може користити и за профилаксу мигренозних напада.

Још два антиепилептика делују преко блокаде рецептора за глутамат: **фелбамат**, који блокира NMDA рецепторе, и **перампанел**, који блокира AMPA рецепторе. Док се перампанел користи и за парцијалне, и за генерализоване епилепсије, фелбамат се због потенцијално фаталних нежељених дејстава (апластична анемија и фулминантни хепатитис) користи само за парцијалне епилепсије и Lennox-Gastaut-ов синдром који не реагују на друге антиепилептике. Перампанел може изазвати агресивност, бес, иритабилност и хомицидне идеје.

Леветирацетам се користи као монотерапија или у ком-бинацији са другим антиепилептицима за лечење парцијалних епилепсија са и без секундарне генерализације, миоклоничких напада и тоничко-клоничких напада. Леветирацетам се везује за синаптичке везикуле и отежава процес егзоцитозе. Код пацијената изазива емоционалну лабилност, несаницу, анксиозност, агресивност и анорексију. Дериват леветирацетама са истим механизмом дејства је **бриварацетам**.

Тек пре пар година у клиничку праксу је ушао лек **езогабин** (други назив је ретигабин) који делује тако што отвара канале за калијум, доводећи до хиперполаризације мем-бране неурона. Он је ефикасан у лечењу парцијалних епи-лепсија са и без секундарне генерализације. Езогабин има два специфична нежељена дејства: изазива ретенцију урина и плавичасту пигментацију ноктију, коже, усана и ретине.

Перампанел је такође новији антиепилептик који блокира AMPA рецепторе за ексцитаторне аминокиселине глутамат и аспартат. Користи се за лечење фокалне и генерализоване епилепсије. Има изражена психијатријска нежељена дејства, па на то треба обратити пажњу приликом прописивања тог лека: иритабилност, агресивност, присилне мисли о самоубиству или убиству друге особе.

Сви поменути антиепилептици се заправо користе *у превенцији*

епилептичких напада. Када се напад већ јави, обично траје кратко и спонтано се завршава. Понекад, међутим, напад може да се продужи преко 30 минута, па се каже да болесник улази у **статус епилептикус**. Овакво стање морамо прекинути јер неконтролисане мишићне контракције изазивају озбиљне метаболичке поремећаје (лактацидоза, хиперкалемија) који могу угрозити живот болесника. За прекидање се користе бензодиазепини - диазепам или лоразепам - у виду интравенске ињекције. Они потенцирају дејство ГАБА-е и тако прекидају синхроно пражњење неурона. Ако није могуће обезбедити интравенски пут примене, напад се може прекинути ректалном применом микроклизме са диазепамом или применом мидазолама у гингиво-букални сулкус.

Ако се епилептички статус не прекине ни после 30 минута од примене бензодиазепина, можемо интравенски применити фенитоин, фосфенитоин или фенобарбитал, уз обавезан ЕКГ мониторинг. Фосфенитоин има предност над фентоином и фенобарбиталом, јер је растворен у води, док су друга два лека растворена у пропилен гликолу који после интравенске примене може изазвати поремећаје ритма срца. Ако ни после 60 минута од примене лекова друге линије не дође до прекида епилептичког статуса, пацијента треба увести у општу анестезију применом интравенских анестетика тиопентон натријума, мидазолама или пропофола.

Табела 4. Дозе највише коришћених антиепилептика (прерачунато на одраслу особу тежине око 70кг)

АНТИЕПИЛЕПТИК	ИНДИКАЦИЈА	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Карбамазепин	Гранд мал	орално	200 mg1	6 часова
Етосукцимид	Петит мал	орално	250 mg за децу испод 6 година	24 часа
Фенобарбитал	Парцијална епилепсија	орално	150 mg	24 часа, увече
Фенитоин	Гранд мал	орално	100 mg	8 часова
Валпроична киселина	Миоклонички напади	орално	5 mg /kg за децу лакшу од 20 kg2	6 часова

1. терапија се почиње мањим дозама (50 mg/6 часова), па се оне постепено повећавају до наведене дозе одржавања.
2. ова доза се може постепено повећати и до 10 mg/kg/6 часова, али само уз контролу трансаминаза и повремено мерење концентрације лека у серуму.

Интеракције између антиепилептика

Пошто се антиепилептици понекад комбинују, постоји могућност да дође до интеракција између њих. Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин су снажни **индуктори** микрозомних ензима јетре, тако да они смањују концентрацију у крви антиепилептика који се примењују заједно са њима. С друге стране, валпроат **инхибира** метаболизам фенобарбитала и ламотригина (што доводи до пораста њихове концентрације у крви), а фенитоин истискује из везе са протеинима плазме, доводећи до пораста концентрације слободне фракције лека у крви (а тиме до појачања ефекта фенитоина).

Антиепилептици у трудноћи

Сви антиепилептици поседују тератогено дејство, али се ипак морају примењивати у трудноћи, јер епилептички напад представља веома велики ризик за мајку и дете. Међу њима су најмање тератогени ламотригин и леветирацетам, али и они могу изазвати расцеп усне и/или непца. Карбамазепин и валпроична киселина изазивају дефекте неуралне цеви у 2 до 4% трудноћа, што се може делимично спречити применом фолне киселине пре, и за време трудноће. Лакосамид се такође показао као значајан тератоген. Код трудница које узимају антиепилептике треба измерити ниво алфа-фетопротеина у крви и урадити ултразвучни преглед плода у другом тромесечју, како би се откриле евентуалне аномалије.

Током трудноће концентрације антиепилептика у крви мајке могу доста опасти, посебно у другој половини трудноће. Зато је неопходно мерити концентрацију антиепилептика и прилагодити дозу према добијеним резултатима.

Када мајка узима фенитоин, карбамазепин или фенобар-битал, постоји повећан ризик од крвављења код новорођенчета. Зато треба профилактички дати витамин К мајци пре порођаја (у 36. недељи), као и новорођенчету.

Дојење детета је могуће са већином антиепилептика, изу-зев са фенобарбиталом или са неким новијим антиепилепти-цима.

Антиепилептици у терапији биполарног поремећаја

У лечењу ***акутне маније*** терапија избора је комбинација **литијума и неког од атипичних антипсихотика**. За смањење учесталости и дубине варијација расположења код биполарног поремећаја користе се **литијум или неки од антиепилептика** (валпроат, карбамазепин или ламотригин).

Механизам дејства антиепилептика код биполарног поремећаја остаје нејасан. Сматра се да смањују осетљивост мозга на промене расположења, па их зато називају "стабилизатори расположења".

Препоручена доза валпроата за ову индикацију је 1.5-2 г дневно, док се карбамазепин даје у дози од око 1 г/дан, орално. Ламотригин се мора уводити у терапију постепено, почевши од најмање дозе од 25 милиграма, која се може повећавади до 400 милиграма дневно.

Код маничних болесника рефрактерних на терапију само литијумом или антиепилептицима, могуће је применити комбинацију литијума са валпроатом, карбамазепином или ламотригином.

ТЕРАПИЈА ПАРКИНСОНОВЕ БОЛЕСТИ

Неуролошко обољење које се манифестује тријасом сим-птома (тремор, ригидитет мишића и брадикинезија) први је описао Џејмс Паркинсон 1817. године; обољење је касније до-било назив Паркинсонова болест или Паркинсонизам. Паркин-сонизам настаје као последица оштећења нигро-стријаталног допаминергичког пута, јер пропадају неурони у супстанцији нигри. У овим неуронима се прво нагомилавају Левијева тела-шца у цитоплазми (сачињена од протеина цитоскелета, алфа-синуклеина, убиквитина и синаптофизина) и тамни пигмент неуромеланин, а затим ћелије умиру. Обично је узрок оште-ћења непознат, али понекад и није тако. На пример, при непра-вилној изради хероина препарат се контаминира са 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрахидропиридином (МФТП) који код ужи-валаца ове дроге разара допаминергичке неуроне и изазива кли-ничку слику тешког паркинсонизма (тзв. "залеђени зависник").

Као што је већ речено, Паркинсонова болест се мани-фестује поремећајима моторике: ригидитетом мишића који има карактер "зупчаника" када се укочени уд истеже, тремором у миру (болесник прстима шака прави карактеристичне покрете "као да броји новац") и хипокинезијом (лице постаје "као ма-ска", мења се глас, пацијент не гута редовно пљувачку, па она цури ван уста). Постоје два основна приступа

лечењу ове болести.

1) Побољшање активности допаминергичког нигро-стријаталног пута.

Л-допа. Сам допамин се не може користити као лек јер поседује значајна периферна дејства и слабо продире у ЦНС. Зато се примењује прекурсор допамина, аминокиселина л-допа. Л-допа се у гастроинтестиналном тракту добро апсорбује, користећи активни транспорт за неутралне аминокиселине. Ме-ђутим, чак 90% л-допе примењене орално се разгради у зиду црева под дејством допа-декарбоксилазе. Да би се то спречило, л-допа се примењује заједно са инхибиторима овог ензима: карбидопом или бензеразидом. Л-допа се у мозгу претвара у допамин несметано јер инхибитори допа-декарбоксилазе не продиру кроз хематоенцефалну баријеру. Л-допа кроз хема-тоенцефалну баријеру продире користећи исти активни тран-спорт за неутралне аминокиселине.

Нежељна дејства л-допе су углавном последица неселек-тивне активације осталих допаминергичких путева у мозгу. Пошто у центру за повраћање и хемиорецепторној зони која је са њим повезана постоје допаминергички рецептори, примена л-допе је често праћена повраћањем. Услед активације мезо-лимбичког и мезо-кортикалног пута могу се јавити халуци-нације, кошмарни снови и конфузија. На крају, превелика доза лека производи дискинезије: невољне и несврсисходне покрете. Понекад се јавља и феномен "укључено-искључено": болесник нагло запада у потпуну имобилност ("искључено"), да би после кратког времена дошло до спонтаног опоравка ("укључено"). Механизам настанка овог феномена још није познат.

Посебни проблеми код примене л-допе су постурална хипотензија, аритмије на срцу (јер допамин који настаје из Л-допе активира бета1 рецепторе у срцу) и чињеница да се њена ефикасност губи после 2-3 године терапије.

Л-допу не треба давати заједно са симпатомиметицима и неселективним инхибиторима МАО, јер може доћи до хипер-тензивне кризе. Такође, лек је контраиндикован код пацијената са глаукомом са уским иридо-корнеалним углом, јер због мидријазе коју изазива може испровоцирати напад глаукома.

Пошто аминокиселине из хране конкуришу Л-допи за активни транспорт у цревном епителу, оне могу ометсти апсорп-цију овог лека. Зато Л-допу треба давати пре јела, бар пола сата.

Бромокриптин, апоморфин, перголид, ропинирол и прамипексол.

Ови лекови су агонисти допаминергичких рецептора. Користе се у терапији раних облика Паркинсонизма (обично се дају млађим пацијентима чији интелект је очуван), или код одмаклих форми болести код којих је нигро-стријатални пут већ сасвим дегенерисао, а ефекат Л-допе осла-био. Нежељна дејства су слична нежељеним дејствима Л-допе (постурална хипотензија, умор, поспаност, дискинезије, халу-цинације, конфузија). Бромокриптин се осим за лечење паркин-сонизма користи и за прекидање дојења, односно за лечење тумора хипофизе који луче пролактин или соматотропни хормон (јер супримира ослобађање пролактина). Док старији лекови из ове групе (бромокриптин, перголид и апоморфин) делују на D_1 и D_2 допаминске рецепторе, новији лекови (прами-пексол и ропинирол) су селективни агонисти D_2 рецептора. Зато новији лекови имају мање нежељених ефеката (нпр. не изазивају ретроперитонеалну фиброзу).

Поред поменутих нежељених дејстава, бромокриптин мо-же изазвати спазам периферних артерија, а бромокриптин и перголид још могу изазвати ретроперитонеалну фиброзу. Апо-морфин због свог деловања на опиоидне рецепторе може довести и до депресије дисања.

Док се сви остали лекови из ове групе примењују орално, **апоморфин и ротиготин** се дају парентерално. Апоморфин се даје у виду поткожне ињекције или поткожне инфузије код пацијената са одмаклом болешћу за сузбијање периода „искључености", односно смањене покретљивости. Брзо се метаболише у јетри, па му дејство кратко траје. Ротиготин се примењује као трансдермални фластер.

Инхибитори моноаминооксидазе Б (МАО-Б). Допамин се у неуронима разграђује под дејством ензима моноамино-оксидазе-Б. Селективни инхибитори МАО-Б, **селегилин и расагилин**, повећавају ниво допамина у мозгу, а не утичу на ниво норадреналина. Селегилин и расагилин се користе као монотерапија у раној фази Паркинсонизма (јер имају умерен ефекат, али врло мало нежељених дејстава) и као допунска терапија уз неки од претходних лекова код рефрактерних облика паркинсонизма (нпр. уз Л-допу). Они продужавају упо-требљивост Л-допе и смањују потребне дозе тог лека. За разлику од расагилина, селегилин се метаболише до метамфетамина и амфетамина, па може изазвати несаницу ако се даје поподне или увече.

Недавно је показано да МАО-Б инхибитори у извесној мери можда могу да успоре прогресију паркинсонизма и да повећају квалитет живота особа са паркинсонизмом, али се дефинитивна потврда ових повољних ефеката још очекује. Постоје експериментални докази да селегилин повећава син-

тезу антиапоптотичних протеина и антиоксиданаса у неуро-нима, што можда може указати на неуропротективно дејство тог лека.

Амантадин. Амантадин повећава ослобађање допамина из нервних завршетака и спречава његово поновно преузимање. Слабије делује од осталих лекова и брзо се јавља толеранција на његов ефекат. Користи се углавном код пацијената који више не реагују на лекове прве линије. Нежељена дејства аман-тадина су: конфузија, несаница, халуцинације, ливедо ретику-ларис (мрежаст еритем на кожи) и ортостатска хипотензија.

Енткапон је инхибитор ензима катехол-О-метилтран-сферазе (КОМТ), који разграђује трећину количине леводопе у организму. Он не пролази кроз хемато-енцефалну баријеру, тако да делује само на периферији, повећавајући количину л-допе која ће доспети до централног нервног система. Примењује се заједно са Л-допом, и успорава њену разградњу. Од нежељених дејстава изазива халуцинације, дискинезије и бол у трбуху.

<u>2) Смањење активности холинергичког стријато-нигралног пута који нормално има супротно дејство на моторику од нигро-стријаталног пута.</u>

Блокатори мускаринских рецептора који продиру у ЦНС могу да поправе неке симптоме паркинсонизма, и то пре свега тремор, док на брадикинезију и укоченост слабо делују. Трихе-ксифенидил, бипериден, бензатропин и проциклидин су мање ефикасни од допаминергичких препарата, али могу бити кори-сни када се "истроши" дејство л-допе. Они имају класична антимускаринска нежељена дејства: амнезија, сува уста, опсти-пација, отежано мокрење, парализа акомодације, отежано знојење итд. Поред тога, изазивају конфузију, халуцинације и отежано памћење. Добро се апсорбују после оралне примене, и метаболишу се у јетри.

Табела 5. Дозе највише коришћених антипаркинсоника (прерачунато на одраслу особу тежине око 70kg)

АНТИПАРКИНСОНИК	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Л-допа са бензеразидом	орално	100 mg + 25 mg	6 часова
Селегилин	орално	10 mg, ујутро	24 часа
Бромокриптин	орално	2.5 mg 1	12 часова
Трихексифенидил	орално	2 mg 1	6 часова

1. терапија се почиње мањим дозама (1 mg/24 часа), па се оне

постепено повећавају до наведене дозе одржавања.

Лечење Паркинсонове болести се код млађих особа за-почиње обично селегилином или амантадином, да би се потом прешло на агонисте допаминских рецептора. Код старијих, Л-допа је лек првог избора, јер ређе изазива конфузију, која старијим особама посебно омета свакодневно функционисање. Када после пар година Л-допа почне да губи дејство, могу јој се додати амантадин, енткапон или селегилин. Апоморфин се може применити парентерално у стањима "искључености" пацијента, и брзо му помоћи (превести га у покретно стање). Антимускарински лекови се посебно користе код пацијената којима због хипокинезије фаринкса и ретког гутања пљувачка цури из уста; смањењем лучења пљувачке смањују тежину тог непријатног проблема.

ЛЕЧЕЊЕ АЛЗХАЈМЕРОВЕ БОЛЕСТИ

Алзхајмерова болест је врста деменције, која се одликује слабљењем когнитивне функције (отежан процес мишљења) и губитком меморије. Она захвата око 10% особа старијих од 65 година. У кори великог мозга (посебно у асоцијативним реги-јама), хипокампусу, амигдалама и субкортикалним нуклеусима нагомилавају се бета-амилоид и Тау протеин, и долази до не-стајања неурона. Амилоид настаје од трансмембранског пре-курсорског протеина кога ензими бета и гама-секретаза кидају на фрагменте; најзначајнији фрагмент је бета-амилоидни про-теин, који прави олигомере, а затим се они повезују и стварају амилоид. Тау протеин нормално стабилизује микротубуле и омогућава транспорт везикула са неуротрансмитерима у неуронима. Код Алзхајмерове деменције Тау протеин постане хиперфосфорилисан и формира агрегате у виду мреже влакана.

У лечењу Алзхајмерове болести се још увек користе реверзибилни инхибитори ацетилхолин-естеразе (такрин, рива-стигмин, донепезил, галантамин), али се показало да је њихова ефикасност мала. Они могу да успоре когнитивно пропадање код око 50% болесника, али највише за неколико месеци. Галантамин, осим што инхибира ацетилхолинестеразу, још и активира никотинске рецепторе. Ови лекови могу изазвати холинергичка нежељена дејства: бронхоспазам, брадикардију, дијареју, знојење, миозу и др. Ривастигмин има предност над осталим инхибиторима ацетилхолин-естеразе, јер се не метаболише у јетри, па не

ступа у интеракције са другим лековима.

Са знатно већим успехом се данас у лечењу Алзхајмерове деменције користи **мемантин**, блокатор НМДА рецептора за глутамат. Мемантин је дериват амантадина. Најважнија нежељена дејства су опстипација, хипертензија и поспаност.

На сваких 6 месеци треба проверавати да ли је и поред примене лека дошло до даљег когнитивног пропадања. Уколико је тако, даља терапија се прекида. Мемантин се може и комбиновати са блокатором ацетилхолин-естеразе.

Од пре пар година дозволу за промет су добила и два моноклонска антитела за лечење благе Алзхајмерове болести: ***адуканумаб и леканемаб***. Ова моноклонска антитела се везују за амилоид и отклањају га из централног нервног система. Клинички ефекат ових моноклонских антитела се своди на минимално побољшање когниције. Код скоро 40% болесника изазивају **едем и микрокрварења** у мозгу на местима где је био амилоид, па је потребно праћење болесника помоћу магнетне резонанце.

У току су интензивна истраживања нових лекова који би могли да спрече прогресију болести тако што би спречавали стварање бета-амилоида и фибрила сачињених од Тау протеина, или што би имунолошким механизмом отклањали бета-амилоид. Још увек ниједан од тих лекова није регистрован за лечење ове тешке болести, јер клиничке студије нису показале повољне резултате.

Током 2020. године у Кини је одобрен за употребу лек против Алзхајмерове болести са потпуно новим механизмом дејства. Лек има шифрован назив **GV-971**, а ради се о олигосахариду из морских алги, који нормализује поремећену бактеријску флору у дебелом цреву. Претходно је било откривено да поремећена цревна флора активира неке подгрупе Т-лимфоцита, који затим продиру у централни нервни систем и тамо изазивају инфламацију.

ЛЕЧЕЊЕ МУЛТИПЛЕ СКЛЕРОЗЕ

Мултипла склероза је аутоимуна инфламаторна болест која доводи до демијелинизације неурона у централном нервном систему и разнородних неуролошких испада. Промене су видљиве у белој можданој маси на снимцима учињеним нуклеарном магнетном резонанцом. Болест код највећег броја болесника има ток који се одликује сменама погоршања и побољшања (релапса и ремисија). После дуго година таквог тока,

код већине болесника болест постаје прогресивна, без ремисија (тзв. секундарно-прогресивна форма), и доводи до везаности болесника за постељу и инконтиненције урина и фецеса. Мањи број болесника од почетка има тзв. примарно прогресивну форму.

Дуго се сматрало да су Т-лимфоцити главни чиниоци у настанку инфламаторних лезија код мултипле склерозе, али је у последњих неколико година начињен велики напредак у разумевању улоге В-лимфоцита. Показало се да лекови који смањују број и активност В-лимфоцита имају већу ефикасност у лечењу мултипле склерозе него лекови усмерени на Т-лимфоците. Зато је и промењен редослед примене лекова код пацијената са мултиплом склерозом.

Примарна терапија мултипле склерозе је дуго подразумевала примену **интерферона бета 1(а или б)** у виду поткожних ињекција три пута недељно. Овај лек код једног броја болесника може изазвати депресију са суицидалним идејама, а код неких може довести до настанка нефротског синдрома или оштећења јетре. Већина болесника после примене ињекције добија синдром сличан грипу. Ефикасност интерферона бета 1 није велика: он смањује учесталост релапса болести са 3 у две године на 2 у две године, и за двадесетак процената успорава прогресију неуролошког дефицита.

Сада се уместо интерферона бета 1 у примарној терапији и релапсно-ремитирајућег, и примарно прогресивног типа мултипле склерозе користе моноклонска антитела **окрелизумаб и офатумумаб**, која се везују за CD20 рецепторе на В-лимфоцитима и доводе до деструкције лимфоцита који имају тај рецептор на себи. Услед тога се смањују прелазак В-лимфоцита у централни нервни систем, презентација антигена Т-лимфоцитима, и инфламација са оштећењем нервног ткива. Окрелизумаб и офатумумаб су далеко ефикаснији од итерферона бета 1; окрелизумаб се примењује интравенски само једном на сваких 6 месеци, а офатумумаб једном месечно, као поткожна ињекција. Главно нежељено дејство оба лека је повећање учесталости инфекција, посебно вирусних (нпр. херпеса).

У примарној терапији се може користити и **глатирамер**, лек који подсећа на протеин из мијелина. Глатирамер доводи до накупљања Т-помоћничких лимфоцита типа 2 у централном нервном систему, који тамо онда луче анти-инфламаторне цитокине. Лек се примењује као поткожна ињекција једном дневно, и слично интерферону бета 1, смањује учесталост релапса и нешто успорава прогресију неуролошког дефицита. На месту примене ињекција се често јављају црвенило и бол, понекад и атрофија поткожног масног ткива. Неки пацијенти после примене глатирамера имају осећај гушења, срце им убрзано ради, а лице поцрвени.

Однедавно су у примарну терапију ушли и лекови за мултиплу склерозу који се примењују оралним путем: **терифлуномид** и **диметил-фумарат**. Терифлуномид инхибира митохондријалну дихидрооротат-дехидрогеназу која је неопходна за синтезу пиримидина, услед чега се смањује број лимфоцита у крви. Клинички ефекат терифлуномида је сличан ефекту интерферона бета 1. Као и остали антиметаболити, доводи до супресије костне сржи, веће учесталости инфекција, слабљења косе, дијареје и понекад оштећења јетре. Поред тога, повишава крвни притисак. Диметил-фумарат повећава синтезу антиоксиданаса у ћелијама. Ефикасност и нежељена дејсва диметил-фумарата су веома слични ефикасности и нежељеним дејствима терифлуномида.

Код болесника који не регују добро на терапију прве линије примењује се као секундарна терапија **натализумаб**, моноклонско антитело против интегрина на мембрани леукоцита, које спречава адхезију Т-лимфоцита за ендотелне ћелије и тиме њихов долазак на места демијелинизације у централном нервном систему. Примењује се као интравенска инфузија на сваке 4 недеље. Ефикасност натализумаба је већа од ефикасности интерферона бета 1 (више смањује учесталост релапса и прогресију неуролошког дефицита), али он има једно озбиљно нежељено дејство: повећава ризик од ***прогресивне мулитфокалне леукоенцефалопатије*** код особа које су инфициране ***Џон Канингемовим вирусом***. Зато се примена натализумаба не препоручује ако ова инфекција постоји, и саветује се периодична провера присуства антитела на поменути вирус у крви код пацијената који примају натализумаб.

Као секундарна терапија мултипле склерозе користи се и блокатори рецептора за сфингозин-1-фосфат, који доводе до његове интернализације и деградације. Услед тога, лимфоцити мање улазе у централни нервни систем. **Финголимод, сипонимод, понесимод** се примењује оралним путем. По ефикасности се налазе између интерферона бета 1 и натализумаба. Од нежељених дејстава повећавају учесталост респираторних инфекција и доводе до брадикардије и А-В блока.

У секундарној терапији мултипле склерозе се користе још **митоксантрон** (антитуморски антибиотик који омета функционисање ДНК, пре свега код ћелија које се интензивно деле, и тиме смањује број лимфоцита који доспевају до централног нервног система), **кладрибин** (антиметаболит који се уграђује у ДНК и бколира ДНК полимеразу, доводећи до смањења број лимфоцита) и **алемтузимаб** (моноклонско антитело против CD52 антигена на мембрани лимфоцита, које доводи до деструкције тих ћелија и тиме смањења инфламаторне активности у

централном нервном систему). Митоксантрон се примењује једном у три месеца, а кладрибин и алемтузумаб једном годишње. Ефикасност ових лекова је слична ефикасности натализумаба, али имају више нежељених дејстава. Митоксантрон и кладрибин имају нежељена дејства типична за цитостатске лекове, а алемтузимаб повећава учесталост инфекција (мора се користити профилакса против херпесвирусних инфекција са ацикловиром), изазива синдром сличан грипу после ињекције и може довести до настанка различитих аутоимуних обољења.

Када код болесника са мултиплом склерозом и поред наведене терапије дође до релапса болести, примењује се краткотрајна (тзв. „***пулсна***“) терапија **са кортикостероидима** у високој дози: 1 грам метилпреднизолона дневно, током 3-5 дана, у виду интравенске инфузије или ињекције. Оваква терапија треба да прекине инфламацију и убрза опоравак, али се то не дешава код свих болесника. Велике дозе кортикостероида доводе до пролазне ретенције натријума и воде и едема.

ЛЕЧЕЊЕ АМИОТРОФИЧНЕ ЛАТЕРАЛНЕ СКЛЕРОЗЕ

Амиотрофична латерална склероза је дегенеративна болест у чијој основи лежи пропадање моторних неурона. Болест је неизлечива, тако да је средње преживљавање око 3 године. Лек који може бар за неколико месеци да продужи преживљавање је **рилузол**. Рилузол смањује ексцитотоксични ефекат *глутамата* на моторне неуроне и тако успорава њихово пропадање, али прецизан механизам дејства још увек није познат. Рилузол се примењује орално, и као липосолубилан лек продире у централни нервни систем где делује, а затим се метаболише у јетри на цитохромима до неактивних метаболита. Најважније нежељено дејство рилузола је пораст аминотрансфераза у серуму.

Недавно је одобрен још један лек који може да успори прогресију амиотрофичне латералне склерозе: едаравон. **Едаравон** је антиоксиданс који се примењује интравенски, свакодневно током 15 дана у месецу; других 15 дана пацијент је без терапије, све до почетка наредног месеца.

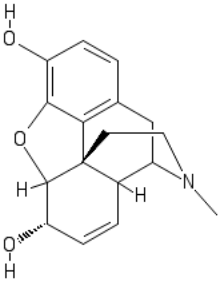
Антисенс олигонуклеотид **тоферсен** се је индикован за лечење пацијената са амиотрофичном латералном склерозом који имају мутацију гена за супероксид дисмутазу 1. Тоферсен се везује за РНК која носи информацију са мутираног гена за супероксид дисмутазу 1 и тако спречава синтезу измењеног и токсичног ензима. Тоферсен се примењује у цереброспиналну течност (интратекално) лумбалном пункцијом, једном месечно.

ОПИОИДИ

Вековима је опијум, сок добијен засецањем незреле чауре мака, коришћен за умиривање болова. Још у "Одисеји" се по-миње коришћење аналгетског напитка "νεπενθε", вероватно опијума. У деветнаестом веку је из опијума изолован алкалоид морфин (алкалоидима се називају супстанце које дају базну реакцију у раствору), који заправо поседује аналгетичко дејство. Морфин делује на опиоидне рецепторе у централном нервном систему којих има више типова, а најважнији су μ, κ, δ и ноцицептински рецептор (други назив је "рецептор налик на опиоидне рецепторе"). Опиоидни рецептори спадају у супер-фамилију рецептора везаних за Г-протеине. Морфин се посебно снажно везује за μ-рецепторе, који су најраспрострањенији и имају највећи значај за контролу бола. Постоје три подврсте μ-рецептора: μ_1, чијом активацијом се постижу аналгетски и еуфоријски ефекти, μ_2, чијом активацијом се постиже респира-торна депресија и брадикардија, и μ_3. κ-рецептори (којих има 4 подврсте) се предоминантно налазе у кичменој мождини; њиховом активацијом се постижу миоза, седација, спинална аналгезија и повећање ослобађања антидиуретског хормона из задњег режња хипофизе. δ-рецептори (постоје 2 подтипа) се налазе пре свега у периферним органима, а у мањој мери у цен-тралном нервном систему (модулирају спиналну аналгезију). Када се активирају δ-рецептори, осим аналгетског настаје и неуропротективни ефекат. Опиоидни рецептори који регулишу бол су лоцирани на путевима који преносе информацију о болу (посебно у желатинозној супстанци задњих рогова кичмене мождине и дуж спино-таламичког пута) и на структурама у великом мозгу које врше обраду те информације (лимбичке структуре, таламус и хипоталамус). Активација опиоидних рецептора резултира смањењем активности ових путева и умањењем значаја бола у свести болесника.

Назив "опиоиди" се користи да означи све супстанце које се везују за опиоидне рецепторе, и делују слично морфину, деривату опијума. Поред ендогених опиоида ендорфина, енкефалина и дајнорфина (о којима је било речи у поглављу о неуротрансмисији у ЦНС-у), за опиоидне рецепторе се могу везати многе егзогене супстанце, које незивамо егзогеним опиоидима.

Егзогени опиоиди се углавном добро апсорбују из диге-стивног тракта, и продиру у сва ткива, укључујући ЦНС. Опиоиде, посебно морфин, треба веома опрезно примењивати код трудница, јер јетра фетуса има веома мали капацитет за метаболисање тих супстанци; опиоиди зато имају тенденцију да се накупљају у ткивима фетуса.



Морфин

Егзогени опиоиди који делују као агонисти испољавају низ **фармаколошких ефеката**. Пре свега, они делују анал-гетски (смањују осећај бола и емоционалну реакцију на њега) и изазивају еуфорију (снажно осећање благодети). Код особа које по први пут примају морфин, уместо еуфорије може се јавити дисфорија (дејство на κ рецепторе). Смањују фреквенцију дисања и осетљивост респираторног центра у продуженој мож-дини на концентрацију угљен-диоксида у крви, што може довести и до потпуног престанка дисања (*респираторна депресија*). Опиоиди дезинхибирају парасимпатичко једро окуломоторног нерва (3. кранијални нерв), услед чега долази до миозе. Преко дејства на хипоталамус, ови лекови повећавају ослобађање пролактина и антидиуретског хормона из хипофизе. У гастроинтестиналном и уринарном тракту, опиоидни агонисти повећавају тонус сфинктера и смањују активност глатких мишића у зидовима црева односно мокраћне бешике, што резултује опстипацијом и ретенцијом урина (код особа које иначе отежано мокре). Опиоидни агонисти делују имуносупре-сивно (смањују ћелијску имуност), и могу изазвати ослобађање хистамина из мастоцита (понекад се јавља осећај свраба, а код особа са астмом може настати бронхоконстрикција). Коначно, опиоиди сузбијају кашаљ, односно делују антитусички.

После дуже примене опиоида са великим афинитетом за μ-рецепторе, особе постају **толерантне** на њихово дејство (то значи да је потребно повећавати дозу супстанце да би се одржао ефекат) и долази до **зависности** болесника, која је *и психолошког и физичког* карактера. Мождане структуре се «прилагоде» на стално присуство лека, тако да при наглом прекиду примене лека долази до поремећаја који се испољава следећим симптомима: ширење зеница, грозница, презноја-вање, мучнина, повраћање, најеженост коже, несаница и скок крвног притиска. Скуп ових симптома називамо једним име-ном: апстиненцијални синдром. Апстиненцијални синдром почиње 6-12 часова по престанку употребе лека, најјачи је по-сле два дана

и пролази за мање од недељу дана.

Ако особа постане толерантна на један од опиоида, она је истовремено толерантна и на остале. Ту појаву називамо «укрштеном толеранцијом». Ипак, после појаве толеранције на опиоиде са мањом унутрашњом активношћу (ефикасношћу), као што је морфин, особа још увек може реаговати на опиоиде са веома великом унутрашњом активношћу (нпр. на фентанил), јер је таквим лековима потребан мањи апсолутни број рецептора за деловање.

Ако је особа зависна од опиоида, може се од зависности ослободити заменом лека од кога је зависна са опиоидом који има дуго време полу-елиминације, тј. дуго дејство, а затим постепеним укидањем тог другог лека. Тиме се спречава појава јако израженог апстиненцијалног синдрома, јер се организам постепено прилагођава стању без примене егзогеног опиоида. У циљу ослобађања од опиоидне зависности, користе се опиоиди са дугим временом полуелиминације: метадон или његов дериват Л--ацетил-метадол (ЛААМ), који има око два пута дуже време полу-елиминације од метадона.

Када се примењују опиоидни агонисти за лечење бола, треба их дозирати континуирано, у утврђеним временским размацима, тако да се не дозволи да пацијент поново осети бол у пуном интензитету. Погрешна је пракса примењивати опиоиде „по потреби“, тј. када пацијент тражи (боље речено јауче) јер више не може да трпи бол; тада пацијент трпи, а лекар мора да примени веће дозе од уобичајених да би отклонио бол.

Карактеристике појединих егзогених опиоида

Морфин претежно активира ми- опиоидне рецепторе. Користи се за лечење умереног до тешког бола, код плућног едема (смањује диспнеју), код инфаркта миокарда и као преме-дикација великим хируршким интевенцијама. Може се приме-њивати интравенски, интрамускуларно, супкутано, епидурално или орално. Када се примењује орално, због брзе коњугације у јетри и ефекта «првог проласка кроз јетру», потребно је давати знатно веће дозе, у облику ретардних таблета или капсула.

У последње време веома је популарна примена морфина методом „аналгезије коју контролише пацијент“. Морфин се примењује парентерално, преко трајног катетера, а уз помоћ пумпе коју контролише рачунар. Притиском на дугме пацијент може себи ињицирати морфин, када он то жели, али само до максимума који је дозвољен програмом у рачунару. Тиме се омогућава боља контрола бола, уз мању укупну дозу морфина.

Морфин и други опиоиди су контраиндиковани код паци-јената који имају повреду мозга, јер услед вазодилатације пове-ћавају интракранијални притисак. Такође, морфин треба избе-гавати за време порођаја, јер га продужава и доводи до респи-раторне депресије код новорођенчета. За време коришћења морфина треба избегавати примену алкохола, седатива, неуро-лептика и других лекова са седативним дејством, јер долази до потенцирања депресивног дејства на дисање. Такође треба избегавати истовремену примену кортикостероида, због потен-цијације имуносупресивног ефекта.

Кодеин је такође природни алкалоид, који се заједно са морфином налази у чаурама опијумског мака. Далеко је сла-бијег дејства од морфина, па се користи за лечење благог до умереног бола, и као антитусик. Често се користи у комбина-цији са неопијатним аналгетицима. Један део унетог кодеина се метаболише до морфина. Пошто кодеин ретко изазива еуфо-рију, не злоупотребљава се.

Хидрокодон, оксикодон, диходрокодеин и оксиморфон су деривати кодеина или морфина који се користе у комбинацији са неопиоидним аналгетицима за лечење благог до умереног бола. **Оксикодон** је интересантан због чињенице да нема изражено антитусивно дејство, па се може користити као аналгетик и код плућних болесника, који морају да задрже способност да кашљу.

Меперидин (синоними: петидин, петантин) осим аналгетског дејства има и снажно антихолинергичко деловање. У односу на морфин, он има пет пута мању јачину дејства, које брже почиње и краће траје (2 часа) него код морфина. Метабо-лит меперидина, нормеперидин, има ексцитаторне ефекте, изазива уместо седације лаку узнемиреност, а ако се предозира јављају се конвулзије или халуцинације. Не сме се давати заједно са инхибиторима МАО, јер су конвулзије онда чешће. Меперидин се често користи за аналгезију током порођаја јер краће делује и брже се елиминише од морфина из организма новорођенчета; сем тога он појачава контракције утеруса. Та-кође, меперидин је користан као аналгетик код плућних боле-сника, јер мање сузбија кашаљ од морфина.

Дифеноксилат, његов метаболит дифеноксин, и лопера-мид су деривати меперидина који се користе као антидијароици.

Фентанил је опиоидни аналгетик око 100 пута веће јачине дејства од морфина. Пре свега се користи као додатак општој анестезији. Као аналгетик код хроничног бола се при-мењује у виду трансдермалног фластера, јер се због велике липосолубилности лако апсорбује кроз кожу. Фластер се налепи на кожу, и мења се на 3 дана. Фентанил и њему слични

лекови (суфентанил, алфентанил) су контраиндиковани у труд-ноћи, јер делују тератогено. Такође их не треба никада давати у току или непосредно пре порођаја, јер изазивају снажну респираторну депресију код мајке и новорођенчета; описан је синдром изненадне смрти новорођенчета после употребе фентанила.

Фентанил, суфентанил и алфентанил такође имају зна-чајне ефекте на кардиоваскуларни систем, па их треба опрезно примењивати код особа са болестима тог система. Изазивају брадикардију и хипотензију због вазодилатације.

Леворфанол је л-изомер једног деривата морфина, који има пет пута већу јачину дејства од морфина. По свему личи на морфин, и у неким земљама се користи уместо њега.

Метадон има дуже дејство од морфина (~12 часова за ме-тадон, а ~4 часа за морфин) и акумулира се у организму (у ма-сном ткиву). Захваљујући томе, престанак примене метадона је праћен блажим апстиненцијалним синдромом него престанак примене морфина. Метадон се данас највише користи баш за ублажавање апстиненцијалног синдрома код морфиномана. Такође, показало се да је код труднице која узима хероин, корисно исти заменити метадоном, јер су последице по будући развој когниције код детета мање. Метадон ***продужава QT-интервал у ЕКГ-у***, тј. може довести до коморских аритмија, па је неопходно да се приликом увођења тог лека често контролише ЕКГ.

Неколико полусинтетских опиоида се у последњој деценији све више користи за оралну терапију бола: **оксикодон, хидроморфон и хидрокодон**. Ови лекови су пуни агонисти ми опиоидних рецептора, који се метаболишу у јетри до активних метаболита. Дејство им траје кратко, максимално до 6 сати. Ефекат и нежељена дејства су слична као код класичних опиоида, морфина, фентанила и метадона.

По свом механизму дејства се издваја **<u>тапентадол</u>**, опиоид који је пуни агониста ми рецептора, али и блокира поновно преузимање норадреналина. Примењује се оралним путем, и по јачини аналгетског дејства не заостаје за морфином. Нежељена дејства су слична нежељеним дејствима морфина.

У жељи да се превазиђу лоше стране μ-агониста, синте-тисани су тзв. ***парцијални агонисти***, тј. лекови који се везују за, али врло слабо активирају μ-рецепторе, а истовремено пока-зују велики афинитет за κ-рецепторе и снажно их активирају. У односу на морфин и њему сличне опиоиде, парцијални агонисти се разликују по томе што изазивају слабу физичку зависност, активирају симпатички нервни систем (отуда сти-мулација

срца) и изазивају ексцитацију и халуцинације код болесника. У ову групу лекова спадају пентазоцин, бутор-фанол, налбуфин, бупренорфин и дезоцин. Ако се дају заједно са морфином или неким другим снажним μ-агонистом, парци-јални агонисти блокирају њихово дејство, а када се дају сами, показују снажне κ- и слабе μ- ефекте.

Пентазоцин изазива респираторну депресију као морфин, али зато знатно ређе изазива затвор. Користи се за сузбијање бола умерене јачине, и као премедикација опште анестезије. Специфична нежељена дејства пентазоцина су седација, психо-томиметски ефекти (халуцинације, ноћне море, анксиозност) и стимулација срца због активације симпатичког нервног си-стема. Зато је пентазоцин контраиндикован код пацијената са психозама, епилепсијом, повредама главе и инфарктом миокарда.

Буторфанол је јачи антагониста μ-рецептора и јачи агониста κ-рецептора од пентазоцина. Користи се за сузбијање умереног до тешког бола. Има веома слична нежељена дејства као пентазоцин. Примењује се парентерално или у виду спреја за нос.

Трамадол је опиоидни аналгетик који поред тога има и карактер антидепресива. Трамадол је рацемат, и оба изомера, као и активни метаболит, слабо активирају ми-опиоидне рецепторе. Један од изомера блокира поновно преузимање норадреналина у нервне завршетке, а други блокира поновно преузимање серотонина. Лек се користи за блаже до умерене болове, а главно нежељено дејство је конфузно стање, које се понекад јавља. Трамадол слабије делује код око 15% особа, које имају генетски условљену мању активност цитохрома 2D6, па се активни метаболит трамадола слабије ствара. **Тапентадол** је новији лек, који умерено активира ми-опиоидне рецепторе и блокира само поновно преузимање норадреналина. Показао се као врло ефикасан у лечењу постоперативног бола. Не изазива конфузно стање и делотворан је код свих пацијената. Оба лека се примењују оралним путем.

Постоје и лекови који само блокирају дејство μ-агониста: налоксон, налтрексон и налмефен. Они се везују за μ-рецеп-торе, али их не активирају. Називају их ***опиоидним антаго-нистима***. **Налоксон** се користи за лечење тровања морфином и другим опиоидима. Он може отрованог болесника пробудити из коме и успоставити спонтано дисање. Ако се примени код болесника који су зависни од μ-агониста, може провоцирати појаву апстиненцијалног синдрома. Налоксон се даје само интравенски; због брзе глукуронидације у јетри и елиминације преко бубрега, налоксон има кратко време полуелиминације, свега 1 час, па се мора давати више пута отрованима опиои-дима.

Налтрексон се примењује орално, и после апсорпције се интензивно метаболише у јетри. Међутим, његов главни мета-болит 6-бета-налтрексол је активан, тако да дејство нал-трексона траје 2-3 дана. Налтрексон се користи за одржавање апстиненције код зависника од хероина: они га континуирано примају, тако да уколико посегну за хероином, налтрексон неће дозволити доживљај еуфорије. Налтрексон може да помогне одржавање апстиненције и код зависности од алкохола. За разлику од налоксона, који готово да нема нежељених дејстава, налтрексон делује хепатотоксично, изазива главобољу, неса-ницу, пораст крвног притиска, повећан апетит, замућење вида и одложену ејакулацију.

Налмефен се примењује само парентерално. Због спорог метаболизма у јетри глукуронидацијом, налмефен има дуго време полу-елиминације, око 11 часова. Користи се за откла-њање респираторне депресије у постоперативном периоду.

Опиоиди који се користе превасходно као антитусици су декстрометорфан, носкапин и левопропоксифен. **Декстроме-торфан** је д-изомер леворфанола. Нема централна дејства леворфанола, већ делује само на центар за кашаљ у продуженој мождини и депримира га. Не сме се давати заједно са инхибиторима МАО, јер потенцира њихове нежељене ефекте: хипертензију и кому. Сличне карактеристике имају носкапин и левопропоксифен.

Табела 6. Дозе највише коришћених опиоида (прерачунато на одраслу особу тежине око 70kg)

ОПИОИД	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Морфин	парентерално	10 mg	6 часова
Метадон	орално	5 mg	12 часова
Меперидин	интрамускуларно	50 mg	6 часова
Буторфанол	интрамускуларно	2 mg	4-6 часова
Налоксон	интравенски	0.4 mg	*

* Даје се у случају тровања морфином или другим μ-агонистима. Доза се може поновити после неколико минута уколико се болесник не пробуди из коме (до максималне дозе од 10 mg). Дејство му траје кратко (1-2 часа), па га треба поново применити и после 1-2 часа.

ЛЕКОВИ КОЈИ ИЗАЗИВАЈУ ЗАВИСНОСТ

Лекови који утичу на психичке функције човека су одувек били предмет злоупотребе. У жељи да често тужну стварност бар привремено замене илузијама, људи су прибегавали психо-активним супстанцама. На њихову жалост, поновљено узимање ових супстанци увек доводи до зависности уживаоца: цен-трални нервни систем се прилагоди присуству стране суп-станце (нпр. смањењем броја рецептора) тако да нагли прекид узимања изазива жељу за поновном применом супстанце (пси-хичка зависност) и у неким случајевима непријатне телесне манифестације (физичка зависност). Скуп симптома који се јавља по прекиду узимања супстанце од које је уживалац зави-стан се назива *апстиненцијалним синдромом.* Према класи-фикацији Светске Здравствене Организације, постоји више врста зависности.

Алкохолно-барбитуратни тип зависности. Главни пси-хички ефекти алкохола, барбитурата, бензодиазепина и других седатива су краткотрајна еуфорија (стање пријатности, благо-стања и понекад узбуђености која подсећа на оргазам), смире-ње и отклањање анксиозности. Пажња слаби, процес мишљења је знатно отежан и губе се социјални обзири у понашању. Са повећањем дозе следе губитак координације покрета, поспа-ност и кома.

Од барбитурата највише се злоупотребљавају они са ***кратким*** дејством: пентобарбитал, амобарбитал и секобар-битал. Најчешће злоупотребљавани бензодиазепини су диазе-пам, лоразепам, флуразепам и мидазолам.

На ове супстанце се временом ствара толеранција, тако да је потребно узимати прогресивно све веће дозе како би се постигао исти ефекат. Развијају се и физичка и психичка зави-сност, а апстиненцијални синдром је посебно тежак (делиријум, анксиозност, презнојавање, халуцинације, грчеви у мишићима, тремор и конвулзије код око 2% зависника). Апстиненцијални синдром се лечи поновном применом супстанци из ове групе, а затим постепеним смањивањем њихове дозе. Најчешће се користе бензодиазепини који се споро метаболишу (диазепам или хлордиазепоксид), јер њихова концентрација у крви при-ликом престанка примене постепено опада, што даје времена ЦНС-у да се адаптира на ново окружење. На пример, диазепам се прво даје 40 mg дневно 4 дана, затим 30 mg дневно 3 дана, онда 20 mg дневно 2 дана и на крају 10 mg само један дан пре потпуног престанка примене.

ЕТАНОЛ

Етанол је једноставан алкохол, са свега две метилне и једном хидроксилном групом (CH3CH2OH). После оралне при-мене, он се добро апсорбује из свих сегмената гастроинте-стиналног тракта (из желуца се апсорбује чак 20% унете коли-чине); уношење масне хране пре или за време конзумирања алкохола успорава апсорпцију. После апсорпције, дистрибуира се и у ванћелијском и у унутарћелијском простору. Код труд-ница, лако пролази кроз плаценталну баријеру. Етанол се метаболише у јетри под дејством два ензима: највећи део (90%) разграђује алкохолна дехидрогеназа из цитоплазме, а мањи део микрозомална оксидаза P450 2EI. Оба ензима етанол трансформишу у ацет-алдехид, који се даље под дејством ензима алдехидне дехидрогеназе из цитоплазме претвара у сирћетну киселину.

Метаболизам етанола је процес ограниченог капацитета, тако да се максимално може разградити 10-15 ml чистог етано-ла за 1 час. Таква кинетика елиминације, када се у јединици времена елиминише увек иста количина супстанце, се назива кинетиком нултог реда. Преко 90% унетог етанола се елими-нише разградњом у јетри до сирћетне киселине; преосталих 5-10% се елиминише урином и у издахнутом ваздуху.

Неки лекови могу инхибирати ензим алдехидну дехи-дрогеназу, и тиме довести после уношења етанола до накуп-љања ацет-алдехида. Ацет-алдехид је токсична супстанца, која изазива вазодилатацију, хипотензију, црвенило лица, главо-бољу, мучнину и повраћање, бол у грудима, отежано дисање. Један од лекова са таквим дејством, дисулфирам, се користи у терапији одвикавања алкохоличара, јер спречава особу која га узима да пије алкохол. Остали лекови који инхибирају алде-хидну дехидрогеназу су: метронидазол, неки цефалоспорини треће генерације, гризеофулвин, орални антидијабетици из групе сулфонилуреe и фенотиазини.

Механизам дејства етанола обухвата повећање активности рецептора за инхибиторни неуротрансмитер ГАБА-у, и смање-ње активности рецептора за ексцитаторни неуротрансмитер глутамат. Тиме етанол заправо делује депресивно на централни нервни систем. У почетку дејства етанола, због депресије инхибиторних функција мозга, особа доживљава еуфорију, постаје агресивна и губи контролу над својим понашањем (популарни назив овог стадијума је „стадијум мајмуна“). Затим долази до отежаног говора, атаксије, успореног процеса ми-шљења и успорења рефлекса („стадијум медведа“), да би на крају особа заспала, и упала у кому, уз губитак контроле над сфинктерима (популарно-подругљиво „стадијум свиње“). Када се пацијент отрезни, тј. етанол буде метаболисан, код пацијента се јавља мамурлук, непријатно стање са главобољом, презнојавањем, тремором и мучнином.

Етанол осим на централни нервни систем делује и на дру-ге органе. Изазива вазодилатацију, посебно у кожи, тако да особе интоксициране етанолом не могу очувати телесну топ-лоту, већ постају хипотермичне, тј. температура им се изједначава са температуром околине. Због инхибиције секре-ције вазопресина у неурохипофизи, етанол делује диуретички, тј. повећава излучивање разређеног урина. У желуцу етанол повећава секрецију киселине и доводи до атрофије слузокоже; у танком цреву оштећује четкасту мембрану ентероцита и омета апсорпцију аминокиселина и витамина.

После хроничног узимања већих количина алкохола (код алкохоличара), долази до оштећења читавог низа органа. На јетри се развија цироза, а на срцу миопатија. Чести су напади акутног панкреатитиса, страдају периферни нерви (неуропа-тија) и атрофишу полне жлезде, уз смањење секреције полних хормона (и код жена, и код мушкараца).

На мозгу се развијају Верникеова енцефалопатија (парализе кранијалних нерава) и Корсаковљева психоза (алкохоличар празнине у меморији надокнађује измишљотинама).

Ако мајка узима алкохол у трудноћи (више од 90 мл днев-но), у периоду органогенезе, настаје оштећење детета, које се назива „фетални алкохолни синдром“. Овај синдром се састоји од: мале главе, малог раста, кратких прореза између очних капака, недостатка philtrum-а, танке горње усне, микрог-натије, кратког, прћастог носа са улегнутим кореном носа, поремећаја моторике, и аномалија на срцу, спољашњим гениталијама и унутрашњем уву.

Код акутног тровања алкохолом, пацијент је обично у коми када доспе до лекара. Тада је основно обезбедити дисајне путеве и вентилирати пацијента уколико дође до престанка дисања. Примена глукозе интравенски (обавезно уз пратећу примену витамина B1) може бити од користи. Код најтежих тровања етанолом, он се може елиминисати хемодијализом

Нови лек за одржавање апстиненције од алкохола се назива акампросат. Овај лек по својој хемијској грађи подсећа на гама-аминобутерну киселину, и зато активира рецепторе за ГАБА-у, а антагонизује дејство глутамата. Последица оваквог дејства акампросата је смањена жеља за уношењем алкохола. Од нежељених дејстава акампросат може изазвати бол у трбуху, оспу са свраблом, смањење либида и фригидност односно импотенцију.

Опиоидни тип зависности. Од опиоида, највише се злоу-потребљава дериват морфина, **хероин** (диацетил-морфин), који због велике липосолубилности најбрже доспева у мозак, и са-мим тим најбрже делује. Хероин се најчешће примењује интравенски, али се може пушити или ушмркавати. Код особе која хероин користи први пут, обично се јављају нерасполо-жење, мучнина и повраћање. Код старих корисника, хероин и други опиоиди доводе до еуфорије и осећаја врућег таласа који пролази кроз екстремитете (налик оног код оргазма). Ови осе-ћаји трају пар минута, да би потом настали седација и релак-сација, у трајању од око једног часа.

Уживање опиоида је праћено толеранцијом, психичком и физичком зависношћу. На жалост, толеранција се слабо јавља на депресивни ефекат на дисање, а никако на миозу и на опстипацију. Апстиненцијални синдром (дисфорија, анксиоз-ност, знојава, а хладна и најежена кожа [«хладна ћурка»], ринореја, повраћање, дијареја, грозница, болови у мишићима) се лечи применом метадона, а затим његовим постепеним укидањем (20 mg дневно прва три дана а затим 10 mg следећа три дана).

Кокаинско-амфетамински тип. И кокаин и амфетамин повећавају количину слободних катехоламина у мозгу; кокаин блокира њихово преузимање у нервне завршетке, а амфетамин их ослобађа из нервних завршетака. Кокаин се примењује ушмркавањем, а амфетамин оралним

путем. Ако се кокаин и дериват амфетамина, метамфетамин, преведу из соли у базу, могу се уносити и пушењем. Кокаин и метамфетамин се још могу примењивати и интравенским путем.

И кокаин и амфетамин изазивају еуфорију, осећај налик на оргазам, убрзан ток мисли, узбуђење, анорексију и повећану будност. Ове супстанце се најчешће користе у периодима од 1-3 дана, када се непрекидно уносе у растућим дозама; такав је-дан период се назива «трк», и завршава се «сломом», тј. физичком исцрпљеношћу и спавањем, које траје 1-2 дана. При већим дозама јављају се стереотипни покрети (шкргутање зубима, непрекидно додиривање лица или слично) и параноја. Ван централног нервног система стимуланси изазивају тахи-кардију, аритмије, хипертермију, мидријазу и пораст крвног притиска.

Њихова злоупотреба је праћена психичком и слабом физичком зависношћу. Толеранција се развија брзо, па се зато у току «трка» дозе повећавају. Апстиненцијални синдром је слабо изражен (дисфорија, повећан апетит, поспаност) и не захтева посебну терапију.

Дугогодишње коришћење супстанци из ове групе доводи до трајног оштећења неурона, и појаве психозе веома сличне шизофренији.

Халуциногени тип зависности. Израз «халуциноген» се користи да означи супстанце које ремете перцепцију, пре свега видну и слушну. Међутим, осим на перцепцију, халуциногени утичу и на процес мишљења, и на расположење. Зато се осим израза «халуциногени» користе и називи «психоделични» и «психотомиметички» (имитирају психозу). Та се група супстан-ци може поделити на две подгрупе: ***деривате фенил-етилами-на*** (мескалин, метилендиоксиамфетамин [MDA], метилендио-ксиметамфетамин [MDMA] и диметоксиметиламфетамин [DOM]) и ***деривате индоламина*** (псилоцибин, N,N-диметил-триптамин [DMT], диетиламид лизергичке киселине [LSD]). Фенциклидин (PCP), аналог пиперидина, одудара по хемијској грађи од поменутих група, али такође има халуциногено дејство. Сви халуциногени имају висок афинитет за серото-нинске $5HT_2$ рецепторе, на које делују агонистички.

Природне алкалоиде мескалин (из мексичког кактуса без бодљи, пејотла, Lophophora Williamsii) и псилоцибин (из јужноамеричких печурака, од којих се справљао препарат за ингестију, *ајахуаска*) су вековима користили индијанци за остваривање контакта са духовима предака, тј. за понирање у сопствену подсвест. Синтетске супстанце, пре свега LSD, су користили многи уметници као помоћно средство за боље разумевање сопственог бића и света. Данас је употреба ових супстанци законом забрањена у већини земаља.

LSD се узима оралним путем, и изазива ефекте који трају чак 8 часова. Од стања у коме се особа налазила пре узимања LSD-а много зависи какви ће ефекти бити. Особа која је била опуштена, без страха, доживљава еуфорију, деперсонализацију, на други начин види предмете око себе (из више углова посматрања, са јасном текстуром, са јачим бојама), губи осећај протицања времена и понекад има халуцинације јарко обојених геометријских слика. С друге стране, особа која је била напета и уплашена може постати још више анксиозна, може доживети панични напад и добити параноидне идеје.

MDMA је познат и под називом "екстази". Ова супстанца делује и халуциногено, и стимулаторно. У почетку се јавља еуфорија, и особа која је узела екстази постаје више само-поуздана, и лакше комуницира са другима. Веће дозе изазивају халуцинације и стимулацију кардиоваскуларног система (тахи-кардија, хипертензија, аритмије). Сличне ефекте има MDA, који поред тога ствара осећање блискости са другима, па га популарно називају «супстанца љубави».

Фенциклидин («анђеоски прах») делује и стимулаторно, и халуциногено. Особа под његовим дејством се осећа срећном, и верује да ради и мисли брзо и ефикасно. Посебно су честе слушне халуцинације. У већим дозама делује као анестетик (слично кетамину), па се јављају инкоординација, каталепсија, амнезија, и потом кома.

На халуциногене се јавља изразита толеранција, која је укрштена (нпр. ако неко постане толерантан на псилоцибин, толерантан је и на ЛСД и друге халуциногене). Зависност од халуциногена је само психичке природе; апстиненцијални синдром не постоји.

Канабис тип зависности. Биљка индијска конопља, чији латински назив је Cannabis sativa, (марихуана и хашиш су препарати сачињени од ње: марихуана је сасушена и исецкана биљка, а хашиш смола из њених пупољака), садржи тетрахи-дроканабинол који изазива еуфорију праћену поспаношћу, халуцинације, поремећену перцепцију времена, релаксацију и слабљење непосредне меморије. Ефекти настају брзо, и достижу максимум после 30 минута, а трају 4-6 часова. Тетрахи-дроканабинол делује преко својих рецептора који се означавају са CB1, и који се налазе у великој концентрацији у малом мозгу, екстрапирамидалним структурама, хипокампусу и кор-тексу. Осим поменутих ефеката, тетрахидроканабинол има аналгетско дејство, повећава апетит, изазива тахикардију, изразиту хиперемију вежњача («закрвављене очи»), бронходи-латацију и снижење интраокуларног притиска.

Постоји само психичка зависност. Понекада неискусне особе које

уживају марихуану или хашиш доживе паничну реакцију и страх. После коришћења марихуане нема мамурлука.

Зависност од органских растварача. Већина органских растварача (испарљиви угљоводоници), који се налазе у разним лепковима, бојама, лаковима за косу и сл, може да се ужива ако се инхалира у затвореном простору (нпр. из пластичне кесе). Код уживаоца изазивају еуфорију и халуцинације. Ако се предозирају, доводе до депресије централног нервног система. Изазивају толеранцију, психичку и физичку зависност. Апстиненцијални синдром се не јавља увек, али када се јави личи на алкохолни апстиненцијални синдром.

Органски растварачи који се инхалирају имају канцероге-но, кардиотоксично, неуротоксично и хепатотоксично дејство.

Зависност од никотина. Никотин из цигарета изазива благу еуфорију, повећану будност и смањује раздражљивост. На никотин се развијају и физичка и психичка зависност које су изузетно тврдокорне. Апстиненцијални синдром после прекида пушења, који се састоји од раздражљивости, губитка концен-трације, пораста апетита, и опстипације, траје неколико месеци. Применом малих доза никотина које се ослобађају из специјал-них жвакаћих гума апстиненцијални синдром се може лакше пребродити.

У одвикавању од никотина може бити користан лек **бу-пропион**, који делује као селективни инхибитор поновног преузимања норадреналина и допамина у нервне завршетке. Бупропион се мора пажљиво дозирати, јер у већим дозама може изазвати епилептички напад или акутну психозу.

Зависност од прегабалина. Прегабалин је структурални аналог гама-аминобутерне киселине (GABA), али се не везује за њене рецепторе. Прегабалин модулира ослобађање других неуротрансмитера у централном нервном систему. Као лек се користи за неуропатски бол, епилепсију и генерализовани анксиозни поремећај. Пошто изазива еуфорију, има велики потенцијал да изазове зависност, која је и психичка и физичка. Особа под дејством великих доза прегабалина је хиперактивна, али истовремено неспретна због слабије координације покрета и тремора, па су могуће повреде. Јавља се неутажива глад, па зависник неконтролисано уноси сву храну која му дође под руку. На еуфорични ефекат се ствара толеранција, тако да зависник прогресивно узима све веће и веће дозе. Када се нагло прекине узимање прегабалина, апстиненцијални синдром је релативно благ: главобоља, анксиозност, презнојавање, пролив. Велики проблем у пракси је чињеница да највећи број лекара и фармацеута не познаје потенцијал прегабалина да изазове зависност, па га прописују и издају без довољно контроле, чиме подстичу појаву зависности.

НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ

Осим гликокортикоида, стероидних хормона који између осталог поседују и антиинфламаторно дејство, постоје суп-станце са другачијом хемијском грађом и сличним антиин-фламаторним дејством. Називају се “нестероидни антиин-фламаторни лекови» и могу се поделити на препарате који инхибирају циклооксигеназу и на препарате који делују другим механизмима (остали нестероидни антиинфламаторни лекови).

Инхибитори циклооксигеназе

Инхибитори циклооксигеназе спречавају настанак про-стагландина, тромбоксана и простациклина. Како су све ове супстанце медијатори у процесу запаљења, примена инхибитора доводи до смиривања и повлачења свих знакова запаљења. Инхибитори циклооксигеназе се користе за лечење акутних и хроничних запаљења чији узрок није инфективне природе (реуматоидни артритис, реуматска грозница, анкилозирајући спондилитис, бурзитис и слично). Нажалост, ови лекови делују само симптоматски; немају утицаја на прогресију саме болести. Осим антиинфламаторног дејства, сви лекови из ове групе поседују аналгетско и антипиретичко дејство. Антипиретичко дејство се може објаснити блокадом стварања простагландина Е (PgE) у хориоидном плексусу мождaних комора под утицајем интерлеукина 1 из леукоцита; PgE иначе доводи до пораста телесне температуре тако што подешава терморегулациони центар у хипоталамусу на вишу температуру.

Циклооксигеназа

Ензим циклооксигеназа постоји у две форме: цикло-оксигеназа 1 (COX 1) и циклооксигеназа 2 (COX 2). COX 1 се налази у свим ткивима и њена активност се врло мало мења током живота јединке. COX 2 се налази пре свега у ћелијама које учествују у процесима запаљења (леукоцити, макрофази, итд) и њена активност се значајно повећава у току запаљења. Сматра се да инхибицијом COX 2 постижемо терапијске ефекте код запаљења, док инхибицијом COX 1 добијамо нежељена дејства. COX 1 селективно инхибира индометацид, и COX 1 и COX 2 инхибира ибупрофен, а COX 2 селективно инхибирају целекоксиб, рофекоксиб, еторикоксиб и набуметон.

Први представник ове групе лекова је ***ацетилсалицилна киселина***, позната под популарним заштићеним именом ***аспирин***. Аспирин се добро апсорбује из дигестивног тракта, и брзо по апсорпцији бива разграђен

под дејством неспецифич-них естераза у гастроинтестиналном тракту и јетри до ацетата и салицилне киселине. Салицилна киселина се везује у великој мери за протеине плазме и метаболише у јетри коњугацијом са глукуронском киселином или глицином (главни метаболички пут) и оксидацијом до гентизинске киселине (споредни метаболички пут). Салицилна киселина дифузијом продире у сва ткива. Метаболити се излучују урином; брзина излучивања зависи од pH урина – што је pH виши, лек се брже излучује. При великим дозама аспирина долази до засићења метаболич-ких путева у јетри; тако линеарна кинетика елиминације прелази у сатурациону кинетику, и на крају у кинетику нултог реда. Тако је време полу-елиминације салицилне киселине 3-6 часова при примени малих доза ацетил-салицилне киселине, а чак 15-30 часова при примени великих доза.

Ацетилсалицилна киселина иреверзибилно инхибира COX 1 и COX 2, док салицилна киселина исте ензиме инхибира реверзибилно. Аспирин се користи за лечење благог и умереног бола, за снижавање повишене телесне температуре, као анти-инфламаторно средство код неких реумарских обољења и, у малим дозама, као антиагрегационо средство.

Ако се примене екстремно велике дозе аспирина (више од 4-5 g дневно), лек се накупља у ткивима и долази до тровања. У почетку се јављају зујање у ушима и хипервентилација, да би затим услед ометања оксидативних процеса у ћелијама дошло до накупљања угљен-диоксида, ацидозе и депресије дисања. Елиминација аспирина и његових метаболита се може убрзати повећањем диурезе и алкалинизацијом урина (форсирана алкална диуреза).

Пошто су простагландини (чију синтезу смањују ови лекови) неопходни за нормално функционисање свих ткива, нежељена дејства аспирина (и осталих инхибитора циклоокси-геназе) су бројна:

• ерозивни гастритис са крварењем преко столице (због блокаде синтезе простагландина E_1, који одржава добар проток крви кроз слузокожу);

• мале дозе аспирина погоршавају гихт, јер отежавају излучивање мокраћне киселине у бубрегу. Велике дозе парадоксално повећавају излучивање мокраћне киселине;

• погоршање функције бубрега (јер су простагландини потребни за регулацију протока крви у кори бубрега), праћено задржавањем течности;

• велике дозе свих нестероидних антиинфламаторних лекова, и селективних, и неселективних, доводе до хипертензије, погоршања срчане инсуфицијенције и атеротромботских догађаја као што су инфаркт миокарда или мождани удар;

• код мале деце аспирин може изазвати Рејов синдром (енцефалопатија и инсуфицијенција јетре) ако се примени у току неке вирусне инфекције (инфлуенца, овчије богиње). Зато је примена аспирина код деце млађе од 8 година, и код старије деце са вирусним инфекцијама, контраиндикована;

• погоршање астме (јер се услед блокаде синтезе простагландина повећава синтеза леукотриена, главних бронхоконстриктора у астми);

• ако се ови лекови примене код трудница у последњем тромесечју трудноће, могу одложити почетак порођаја и повећавају ризик од мртворођености; деца која се роде имају ниску тежину на рођењу и већи ризик од интракранијалних крварења.

Салицилати (ацетилсалицилна и салицилна киселина) сту-пају у озбиљне интеракције са другим лековима, које имају зна-чајне последице. Пре свега, салицилати истискују антикоагу-лансе и деривате сулфонилуреe са протеина плазме; тиме повећавају слободну фракцију ових лекова у плазми, и доводе до појачања њиховог ефекта, тј. до крвављења, односно хипо-гликемије. Салицилати такође појачавају дејство инсулина, и смањују ефекат диуретика Хенлеове петље. Пацијенте треба упозорити да са аспирином не узимају заједно алкохол, јер се повећава ризик од настанка акутних улкуса желуца.

Сем аспирина, у ову групу лекова спадају деривати сир-ћетне киселине (индометацид, диклофенак, кеторолак, толме-тин), деривати пропионске киселине (ибупрофен, флурби-профен, кетопрофен, напроксен), оксиками (пироксикам), фена-мати (меклофенамат, мефенамична киселина), пиразолони (фе-нилбутазон и оксифембутазон) и остали (сулиндак, кеторолак, и др). У погледу ефикасности и нежељених дејстава, ови лекови се у извесној мери разликују од аспирина.

Деривати сирћетне киселине чине релативно хетерогену групу у фармакодинамском погледу. **Индометацин** је најпо-тентнији инхибитор циклооксигеназе, али се због изразите ток-сичности (тешка главобоља, гастроинтестинално крвављење, оштећење костне сржи, вазоконстрикција коронарних артерија, замућење вида, таложење у рожњачи) користи тек када други лекови из ове групе нису ефикасни: код тешких реуматских обољења и акутног напада гихта. Такође, користи се код превремено рођене деце, за изазивање затварања дуктуса артериозуса «Ботали». Индометацин је контраиндикован у трудноћи, код астматичара и особа са депресијом (јер је може погоршати, за сада непознатим механизмом). У функцио-налном погледу, индометациду су веома слични *сулиндак* и *етодолак*. Сулиндак је про-лек, који се метаболише до актив-ног сулфидног метаболита; мање

оштећује слузокожу желуца од индометацида, јер када се прогута, као пролек, не инхибира синтезу простагландина у слузокожи.

Диклофенак се примењује оралним, ректалним и парентералним путем, и веома је ефикасан; његова употреба је данас ограничена због изражене кардиоваскуларне токсичности (хипертензија, погоршање срчане инсуфицијенције, инфаркт миокарда). **Кеторолак** је изузетан по снажном аналгетском деловању (које можда укључује ослобађање ендогених опиоида), због чега се користи за лечење постоперативног бола.

Деривати пропионске киселине имају већу јачину деј-ства од аспирина, уз мању учесталост нежељених дејстава. У ту групу лекова спадају ибупрофен, кетопрофен, фенопрофен, флурбипрофен и напроксен. Основна разлика између лекова ове групе лежи у дужини трајања ефекта: напроксен има дуго време полу-елиминације, а кетопрофен, фенопрофен и ибу-профен кратко.

Фенамати (меклофенамат и мефенамична киселина) су ефикасни блокатори циклооксигеназе, али код деце изазивају више нежељених ефеката од осталих инхибитора циклоокси-геназе. Такође, ако се ови лекови предозирају, могу прово-цирати конвулзије. Зато се користе само код пацијената који су резистентни на дејство других лекова из групе нестероидних антиинфламаторних лекова.

Пиразолони (фенилбутазон и његов активни метаболит оксифенбутазон) су веома ефикасни антиинфламаторни лекови, али често изазивају озбиљне нежељене реакције (ане-мија, инсуфисијенција бубрега, оштећење јетре). Зато су резервисани само за најтеже болове, када други инхибитори циклооксигеназе немају ефекта. ***Оксиками*** (пироксикам) се одликују дуготрајним задржавањем у организму човека, што омогућава једнодневну примену.

Последњих година се увидело да сви нестероидни антиинфламаторни лекови сем аспирина повећавају ризик од настанка инфаркта миокарда или инфаркта мозга код пацијената који имају било које кардиоваскуларно обољење, а посебно код оних који су прележали инфаркт или имају урађен аорто-коронарни бајпас. Ризик од инфаркта миокарда или мозга расте са дозом и дужином примене ових лекова. Зато је у сажецима карактеристика свих лекова из ове групе додато упозорење, и саветовано да се они што рестриктивније користе код пацијената са кардиоваскуларним обољењима.

Табела 7. Дозе најчешће коришћених инхибитора циклооксигеназе

ЛЕК	ИНДИКАЦИЈА	ПОЈЕДИНАЧНА ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ

Ацетилсалицилна киселина	Аналгезија	500 mg, орално	4-6h
	Антиинфламаторно дејство	2 g, орално	8-12h
	Антиагрегационо дејство	300 mg, орално	48-72h
Ибупрофен	Антиинфламаторно дејство	400 mg, орално	6h
Пироксикам	Антиинфламаторно дејство	20 mg, орално	24h

Селективни инхибитори циклооксигеназе 2 су целекок-сиб, рофекоксиб и еторикоксиб, лекови који се због слабе растворљивости користе само оралним путем. Пошто мање инхибирају конститутивну циклооксигеназу 1 од неселективних инхибитора циклооксигеназе, целекоксиб и рофекоксиб *ређе изазивају гастричне улцерације и крвављења*, тако да их особе са обољењима желуца лакше подносе. У погледу ефикасности, не разликују се од неселективних инхибитора циклооксигеназе, изузев што немају антиагрегациони ефекат.

Целекоксиб, рофекоксиб и еторикоксиб су се широко користили последњих година, што је указало и на њихове лоше стране. Примећено је да се при примени ових лекова неколико пута ***повећава ризик од хипертензије и инфаркта миокарда***. Зато треба избегавати примену целекоксиба, еторикоксиба и рофекоксиба код особа са кардиоваскуларним обољењима.

Нестероидни антиинфламаторни лекови се често у истом лековитом препарату ***комбинују*** са кофеином и/или мањим дозама опиоидних аналгетика, пре свега са кодеином. Сматра се да је ефекат оваквих комбинација нешто већи него ефекат самих нестероидних антиинфламаторних лекова, али за то нема чврстих доказа из контролисаних клиничких студија. Код неких пацијената кофеин и кодеин испољавају карактеристична нежељена дејства (стварање зависности, односно опстипацију), што може отежати лечење болесника.

Остали антиинфламаторни лекови

Ова група лекова смирује знаке запаљења механизмима који нису познати у потпуности. Могу се издвојити две подгрупе које се разликују по механизму дејства и индикацијама. То су:

Лекови против реуматоидног артритиса (злато, имуносупресиви, пенициламин, левамизол, антималарици)

Лекови за лечење гихта (колхицин, алопуринол, фебуксостат, пробенецид и сулфинпиразон)

1. Лекови против реуматоидног артритиса

За разлику од свих осталих антиинфламаторних лекова чланови ове групе успоравају прогресију патолошког процеса и могу да одложе појаву компликација код реуматских обољења. Дејство им се не испољава одмах, већ тек после латенције од 1 месеца до једне године. Зато се понекад називају „споро-делу-јући антируматски лекови".

Имуносупресивни лекови. Лекови који изазивају општу имуносупресију могу повољно деловати на реуматска оболења. Најчешће се користи метотрексат (инхибитор дихидрофолат редуктазе) за лечење серопозитивног реуматоидног артритиса, лупус нефритиса, псоријазе и артеритиса. У малим дозама, у којима се користи за лечење ових обољења, метотрексат инхи-бира ензиме зависне од тетрахидро-фолне киселине, који иначе разграђују аденозин. Због тога се аденозин накупља у и ван ћелија, и преко својих рецептора инхибира синтезу про-инфламаторних цитокина, фактора некрозе тумора (ТНФ алфа) и интерферона гама.

Метотрексат је врло ефикасан, али због изразите токсич-ности (мукозни улкуси, хепатотоксичност, пнеумонитис који прогредира до фиброзе плућа, депресија костне сржи, појава инфекција) пацијенте треба стриктно пратити и благовремено предузимати потребне мере да се токсични ефекти избегну или умање. Метотрексат је тератоген, па се не користи у трудноћи, као ни за време лактације.

Осим метотрексата, користе се и други имуносупресивни лекови: азатиоприн (про-лек, који се у организму претвара у меркаптопурин) и циклоспорин.

Антималарици. Хлорокин и хидроксихлорокин (4 – аминохинолини) супримирају одговор Т-лимфоцита на митогене, смањују хемотаксу леукоцита и стабилизују лизозо-малне мембране. Користе се за лечење реуматоидног артри-тиса, јувенилног хроничног артритиса, Сјегреновог синдрома и системског лупуса еритематодеса.

Често изазивају оспу по кожи и свраб, а ретко лихеноидне промене, губитак косе, аритмије због продужетка QT-интервала у EKG-u и фотосензибилизацију. Могу изазвати иреверзибилну ретинопатију после дуже примене већих доза (да би се то спречило, хидроксихлорокин се даје у дозама мањим од 6.5 mg/kg, а хлорокин у дозама мањим од 4 mg/kg). Упозорење: не смеју се користити за лечење псоријатског артритиса (!) јер могу изазвати ексфолијативни дерматитис. Због значајних нежељених

дејстава на кожу, ове лекове не треба давати заједно са солима злата.

Сулфасалазин се користи за лечење реуматоидног артритиса, анкилозирајућег спондилитиса, улцерозног колитиса и Кронове болести. То је про-лек, који се у дебелом цреву, под дејством бактерија, разграђује на сулфапиридин и 5-аминоса-лицилну киселину, која делује антиинфламаторно. Сулфасала-зин повећава концентрацију аденозина, и спречава ослобађање фактора некрозе тумора и интерлеукина 1.

Сулфасалазин изазива гастроинтестиналне тегобе (код 30% пацијената), оспу по кожи и тамну пребојеност коже, сма-њује плодност мушкараца и може повећати ниво ензима јетре у крви. Ретко изазива депресију костне сржи. Може провоцирати напад порфирије.

Пошто је сулфасалазин сулфонамид, не треба га давати особама које су алергичне на сулфонамиде или друге лекове са структуром сличном сулфонамидима: орални антидијабетици - деривати сулфонилуреe, тиазидни диуретици, фуросемид.

Злато. Препарати злата (хризотерапија) се могу примењивати парентерално (ауротиоглукоза и злато-натријум-тиомалат) и орално (ауранофин). Злато се акумулира у синовијалним мембранама, лимфним судовима, слезини, јетри и бубрегу, слаби функционисање макрофага и на том степену прекида ланац инфламаторних реакција. Користи се за лечење реума-тоидног артритиса и јувенилног реуматоидног артритиса, али тек пошто су се други препарати који утичу на ток болести показали неефикасним. Препарати злата ће довести до извесног побољшања код 80% пацијената, а до комплетне ремисије код свега 20%. Орални препарати злата су мање ефикасни од парентералних.

Злато има бројна нежељена дејства од којих су најчешћа дерматитис праћен сврабом, плава или сива пребојеност коже, фотосензибилизација, хематотоксичност (еозинофилија, ретко цитопеније), нефротоксичност и стоматитис. Орални препарат злата изазива дијареју. Ређе се јављају оштећења јетре, оште-ћење периферних нерава, таложење злата у корнеи и тзв. нитритоидне реакције.

Препарати злата су контраиндиковани код пацијената са системским лупусом еритематодесом, у трудноћи и за време лактације.

Пенициламин. Пенициламин је аналог аминокиселине цистеина. Везује се за рецепторе на мембрани лимфоцита и на непознат начин спречава развој инфламаторног процеса. Такође инхибира стварање нових крвних судова (ангиогенезу). Због велике токсичности користи се за лечење само болесника са реуматоидним артритисом који нису реаговали на терапију златом.

Пенициламин најчешће изазива протеинурију (у 20% болесника),

хематотоксичност и дерматитис. Може провоцира-ти појаву многих аутоимуних болести.

Гликокортикоиди. Гликокортикоиди делују антиинфла-маторно због инхибиције фосфолипазе A_2, чиме се спречава синтеза простагландина, леукотриена и других медијатора запаљења. Не успоравају прогресију патолошког процеса, већ делују само симптоматски.

Користе се ако постоје екстраартикуларне манифестације болести (перикардитис, иридоциклитис) реуматоидног артри-тиса и за локалну интраартикуларну терапију.

Лефлуномид. Ово је лек новијег датума (у терапију је ушао тек 1998. године), који брже почиње да делује од осталих лекова који модификују ток болести (за свега 4 недеље). То је про-лек, који се у организму под дејством цитохром P450 оксидазе претвара у активни облик, што инхибира пролифе-рацију Т-лимфоцита преко инхибиције синтезе пиримидинских база. Активни облик лека се јако дуго задржава у организму, и до две године.

Код 30% болесника који узимају лефлуномид јавља се дијареја, а 10% има мучнину и повраћање. Изазива оспу по кожи праћену сврабом, алопецију и пораст нивоа ензима јетре у серуму.

Лефлуномид је тератоген. Он такође инхибира цитохром CIP 2C9, тако да ступа у интеракције са лековима који се мета-болишу тим ензимом (рифампицин и други).

Левамизол. Левамизол је имуностимулатор (повећава хемотаксу и фагоцитозу макрофага и полиморфонуклеара) који парадоксално има повољно дејство на реуматоидни артритис. Његово место у терапији још није утврђено. Поседује нежељена дејства слична пенициламину.

Тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб су нови лекови што инхибирају Јанус киназе које су укључене у инламацију зглобова. Користе се за лечење умереног до тешког реуматоидног артритиса, који није реаговао на терапију метотрексатом. Тофацитиниб, барицитиниб и упадатициниб се примењују оралним путем, у две дневне дозе. Досадашње студије су показале да се могу користити самостално или у комбинацији са метотрексатом. Главна нежељена дејства су учесталије инфекције.

Биолошки лекови за реуматоидни артритис су протеини који се добијају из живих ћелија, тј. цитокини или њихови блокатори. Они се користе за лечење умереног до тешког реуматоидног артритиса који више не реагује на претходно наведене лекове. Примењују се самостално, или у комбинацији са метотрексатом. **Етарнецепт, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб** блокирају дејство тумор-некроза фактора,

тоцилизумаб блокира интерлеукин 6, **абатацепт** спречава активацију Т-лимфоцита, **ритуксимаб** се везује за CD-20 B-лимфоците и спречава њихову активацију, и **анакинра** блокира интерлеукин 1. Инфликсимаб, тоцилизумаб и ритуксимаб се примењују интравенски, абатацепт се примењује интравенски или поткожно, док се остали биолошки лекови примењују поткожно. Лекови који блокирају тумор-некроза фактор могу довести до настанка бактеријских, гљиви-чних и вирусних инфекција, као и малигних тумора (лимфома, карцинома коже и др.). Ритуксимаб код извесног броја боле-сника доводи до прогресивне мултифокалне леукоенцефало-патије и поремећаја срчанног ритма. Абатацепт погоршава хроничну опструктивну болест плућа.

Дијета. Болесницима треба саветовати да узимају доста морске рибе која садржи велике количине икозипентаеноичне киселине (масне киселине од 20 C-атома са 5 двогубих веза). Ова киселина се уграђује у мембране ћелија човека и постепено замењује арахидонску киселину која је прекурсор многих медијатора запаљења.

Табела 8. Дозе неких лекова против реуматоидног артритиса

ЛЕК	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА
Ауранофин	Орално	6 mg/24h
Хидроксихлорокин	Орално	200 mg/24h

2. Лекови за лечење гихта

Мокраћна киселина је крајњи резултат метаболизма пу-ринских база аденина и гуанина. Здрав човек дневно излучи путем урина око 700 mg мокраћне киселине.

Мокраћна киселина се у бубрезима прво филтрује у гломерулима, а затим на нивоу проксималних тубула и реап-сорбује, и секретује. Реапсорпција се обавља помоћу активног транспорта на *луминалној* мембрани тубулских ћелија, док се секреција такође одвија преко активног транспорта, али овог пута *на базалној и латералној* мембрани тубулске ћелије. Да ли ће се мокраћна киселина нето излучивати или реапсорбовати, зависи од равнотеже система реапсорпције и секреције. Реапсорпцију мокраћне киселине блокирају пробенецид, сулфинпиразон и салицилати, док секрецију ометају тиазидни диуретици и диуретици Хенлеове петље.

Гихт настаје због повишене концентрације мокраћне киселине у крви, која се таложи у зглобовима у виду кристала, и изазива инфламацију. Гранулоцити фагоцитирају кристале мокраћне киселине, а затим

ослобађају лизозомне ензиме и липиде, који привлаче друге гранулоците. Осим у зглобовима, кристали мокраћне киселине се могу таложити у поткожном ткиву и тамо изазвати инфламацију, што се клинички види као стварање чворова (тофа). Мокраћна киселина може бити повишена у крви због **већег стварања** или због **смањеног излучивања** у бубрезима.

За лечење акутног напада гихта користе се инхибитори циклооксигеназе (изузев ацетилсалицилне киселине која инхи-бира излучивање мокраћне киселине), колхицин или кортико-стероиди. За снижавање концентрације мокраћне киселине у крви и превенцију напада гихта могу се користити лекови који смањују стварање мокраћне киселине (алопуринол), или лекови који повећавају њено излучивање ("урикозурици": пробенецид и сулфинпиразон). Лекове за превенцију напада никада не треба давати за време акутног напада гихта, јер они иницијално повећавају концентрацију мокраћне киселине и могу погоршати стање болесника.

Колхицин је алкалоид, који се за лечење гихта у екстрак-тима различитих биљака користио од 6. века нове ере. Он се везује за микротубуле леукоцита, доводи до њихове деполиме-ризације и тако омета њихово кретање ка месту запаљења.

Терапија са колхицином се започиње при појави првих знакова напада, и даје се 1 милиграм, а затим око сат времена касније још пола милиграма. Овако мале дозе колхицина готово да немају нежељена дејства, а показало се да су ефикасне колико и веће дозе. Лек се даје орално или интравенски.

Колхицин је токсичан лек у већим дозама, који због излучивања преко жучи пре свега изазива гастроинтестиналне тегобе: мучнину, повраћање, бол у трбуху и тешку дијареју код већине болесника (80%). Ретко доводи до алопеције, депресије костне сржи и неуритиса.

Код болесника са гихтом код кога су се већ развили тофи или који је имао више напада, користе се ***урикозурични лекови*** (пробенецид, сулфинпиразон, бензбромарон). Урикозурични лекови у терапијским (већим) дозама повећавају излучивање мокраћне киселине у урину блокадом транспортног система за органске анјоне, којим се врши реапсорпција мокраћне киселине. Међутим, у малим дозама, урикозурични лекови инхибирају само тубуларну секрецију мокраћне киселине, и могу чак повећати њену концентрацију у крви. Зато је приликом терапије урикозурицима најопаснији почетни период, када због мањих концентрација ових лекова у крви може доћи до пораста мокраћне киселине и провокације напада гихта. Да би се то спречило, у првих недељу дана терапије пацијентима треба давати уз урикозурике и мале дозе колхицина.

Приликом примене урикозурика излучивање мокраћне киселине у урину може толико порасти, да се створе услови за настанак уринарних калкулуса. Стварање калкулуса се може спречити повећањем диурезе (због већег уношења течности) и алкалинизацијом урина.

Пробенецид се активно секретује у тубулима бубрега. Због активне секреције, пробенецид омета излучивање лекова који користе исти транспортер: пеницилина, сулфонамида, индометацина, сулфонилуреа и сулфинпиразона.

Нежељена дејства пробенецида су блага: оспа по кожи, гастроинтестиналне тегобе и поспаност.

Сулфинпиразон је по хемијској грађи сличан фенилбу-тазону, али нема антиинфламаторна својства. Нежељена дејства сулфинпиразона се испољавају на гастроинтестиналном тракту: мучнина, активација улкуса желуца или дуоденума, бол у трбуху.

Бензбромарон је најефикаснији од свих лекова у погледу снижења мокраћне киселине у крви (укључујући алопуринол и фебуксостат), за шта је одговоран његов активни метаболит који настаје у јетри. Бензбромарон је урикозурик, који блокира транспортер УРАТ1 за реапсорпцију мокраћне киселине у проксималним тубулима. Међутим, бензбромарон није свуда доступан, јер га је произвођач превремено повукао из употребе после неколико случајева фаталног хепатитиса. Ризик од тог нежељеног дејства је око 1 на 17,000, тако да се бензбромарон и даље користи у многим земљама.

Други начин да се спречи накупљање мокраћне киселине у организму је спречавање њене синтезе. ***Алопуринол*** (аналог хипоксантина) и ***фебуксостат*** компетитивно инхибирају ензим ксантин-оксидазу и тиме спречава стварање мокраћне киселине. У организму се накупљају хипоксантин и ксантин ко-ји су много растворљивији од мокраћне киселине па се лако излучују из организма.

Ови лекови се користи код пацијената са хроничним гихтом, који већ имају развијене тофе, посебно ако им је концентрација мокраћне киселине изузетно висока или ако имају калкулусе у бубрежним чашицама и карлици. Такође су корисни код пацијената са гихтом који нису добро реаговали на примену урикозурика. Алопуринол се користи и превентивно, за снижење нивоа мокраћне киселине код пацијената са малиг-ним обољењима крви (леукемије), код којих ниво мокраћне киселине расте због разградње великог броја малигних ћелија приликом примене цитостатске терапије.

Пошто примена алопуринола на почетку може привре-мено да повећа концентрацију мокраћне киселине у плазми (због мобилизације

мокраћне киселине из тофа), мора се пацијенту давати доста течности (како би се повећало мокрење) и натријум бикарбоната (како би се урин алкалинизовао). Понекад се може применити и колхицин профилактички. У супротном, може се провоцирати напад гихта.

Нежељена дејства алопуринола су дерматитис, мучнина, повраћање и, ретко, оштећење јетре и костне сржи.

Фебуксостат може изазвати пораст трансаминаза у серу-му. Метаболише се у јетри, и излучује подједнако преко бубре-га и преко жучи.

Најзад, акутно повишена мокраћна киселина (нпр. код малигних болести крви) се мора брзо снизити јер може изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију. То се може учинити интравенском применом **расбуриказе,** ензима урат-оксидазе који мокраћну киселину претвара у алантоин, супстанцу која се лако излучује урином.

ПАРАЦЕТАМОЛ

Парацетамол (синоним: ацетаминофен) је аналго-антипи-ретик. Води порекло од фенацетина који је због високе нефро-токсичности избачен из употребе. Ацетаминофен поседује аналгетичко и антипиретичко дејство, али нема значајно анти-инфламаторно и антиагрегационо деловање. За разлику од инхибитора циклооксигеназе нема надражајно дејство на гастроинтестинални тракт. Он је антипиретик избора (доза је 500 mg/4-6 часова орално). Његова примена у трудноћи је сасвим безбедна.

Последњих година парацетамол се са успехом користи као постоперативни аналгетик, када се примењује парентерално. Његова предност у овој индикацији над нестероидним антиинфламаторним лековима је у чињеници да не повећава ризик од настанка стрес улкуса желуца.

У мањим дозама парацетамол се добро подноси, али веће дозе (веће од 4 грама дневно) могу довести до накупљања врло токсичног споредног метаболита Н-ацетил-п-бензохинона који изазива центролобу-ларну некрозу јетре. Када у јетри понестане глутатиона, који се везује за токсични метаболит и неутрализује га, настаје поме-нута центролобуларна некроза. Од момента оралног уношења токсичне дозе парацетамола, треба да прође латентни период од 12-24 часа да би се испољили први симптоми тровања (мучнина, повраћање), и чак 72 часа до појаве знакова оштећења јетре. Тровање ацетаминофеном се лечи донором сулфхидрилних група, ацетилцистеином, који се уместо глутатиона везује за бензохинон и спречава његово токсично деловање. Ацетилцистеин се примењује оралним путем.

НЕФОПАМ

Нефопам је не-опиоидни аналгетик са централним дејст-вом, који спречава поновно преузимање норадреналина, допа-мина и серотонина, и блокира НМДА рецепторе за глутамат. Он не изазива респираторну депресију, али има симпатоми-метске и антимускаринске нежељене ефекте. Примењује се орално (60 милиграма три пута дневно) или интравенски (20 милиграма по дози), што има еквивалентан аналгетски ефекат као 6-12 милиграма морфина примењеног интравенским путем.

Нефопам се користи када нестероидни антиинфламаторни лекови не могу да контролишу бол, а још није неопходно применити опиоидне аналгетике.

ФАКТОР НЕКРОЗЕ ТУМОР (ТУМОР НЕКРОЗА ФАКТОР алфа – ТНФ алфа) И ЛЕКОВИ КОЈИ ДЕЛУЈУ ПРЕКО ЊЕГА

Фактор некрозе тумора је цитокин који постоји у два облика: TNFα или кахектин, кога стварају макрофази, и TNFβ или лимфотоксин, кога стварају лимфоцити.

TNF се у организму ствара као одговор на појаву токсич-них супстанци, нпр. бактеријских токсина, али и у оквиру запаљењских болести. Његово претерано стварање или егзогена примена у већим дозама могу довести до токсичног шока и кахексије.

Сам TNFα се ограничено користи као лек. Примењује се заједно са неким цитостатицима (мелфалан) за лечење саркома меких ткива на екстремитетима, у виду изоловане перфузије екстремитета. Укупна доза која се користи се креће од 3 до 4 mg.

Локално, ТНФα изазива бол и оток коже, а могу настати тромбозе, отпадање ноктију и некроза ткива. Ако више од 10% дозе „процури" у системску циркулацију, јавиће се повишена температура, мучнина и повраћање, аритмије, оштећење јетре и шокно стање.

Адалимумаб је хумано моноклонско антитело које се везује за TNF и неутралише га. Користи се за лечење реума-тоидног артритиса који не реагује на друге лекове који моди-фикују ток болести. Примењује се као супкутана ињекција, 40 мг два пута месечно, најчешће заједно са другим лековима за реуматоидни артритис.

Нежељена дејства адалимумаба су: црвенило, бол и оток на месту

ињекције; повећана учесталост озбиљних инфекција и сепсе; ретко појава лимфома или демијелинизације.

Инфликсимаб је химерно моноклонско антитело на TNFα, настало спајањем хуманог Fc фрагмента и мишијег Fab фрагмента. Користи се за лечење реуматоидног артритиса и Кронове болести резистентних на другу терапију. Примењује се у виду интравенске инфузије, у дози од 3-5 mg/kg TT, у размацима од 2, 6 и затим 8 недеља.

Приликом инфузије инфликсимаба настају повишена температура, дрхтавица, бол у грудима, пораст или пад крвног притиска. Као и адалимумаб, повећава учесталост озбиљних инфекција (туберкулоза и др) и може довести до појаве лим-фома.

И адалимумаб и инфликсимаб су делотворни само код неких пацијената, па ако се позитивни ефекти не покажу за три месеца, треба прекинути даљу примену.

Етарнецепт је растворљиви рецептор за TNF (p75). Када се примени, веже се за TNF и спречава његову инте-ракцију са ендогеним рецепторима. Показао је ефикасност код болесника са реуматоидним артритисом резистентним на другу терапију, као и код јувенилног идиопатског артритиса који не реагује на другу терапију.

Етарнецепт се примењује као супкутана ињекција (25 mg, два пута недељно). Време полу-елиминације етарнецепта је око 115 часова.

Нежељена дејства етарнецепта су: локална реакција (црве-нило, бол, оток), појава озбиљних инфекција и сепсе, демије-линизирајуће болести и апластична анемија (ретко).

Голимумаб је моноклонско антитело које се везује за TNF алфа, како за форму која је већ у циркулацији, тако и за форму која је везана за мембране ћелија (трансмембранска форма), и доводи до његове инхибиције. Користи се за лечење реуматоидног артритиса, псоријатског артритиса и анколо-зирајућег спондилитиса. Као и остали лекови из ове групе, смањује отпорност пацијената на инфекције.

Цертолизумаб је растворљиви Fab фрагмент хумани-зованог антитела које се везује за TNF алфа, како за форму која је већ у циркулацији, тако и за форму која је везана за мембране ћелија. И ефикасност, и нежељена дејства су му слична као код осталих лекова из ове групе.

АНТАГОНИСТЕ ИНТЕРЛЕУКИНА

Интерлеукини су цитокини које стварају леукоцити али и друге ћелије; они имају кључну улогу у активацији и диференцијацији ћелија имуног система, као и у њиховој пролиферацији, сазревању, миграцији и адхезији. Другим речима, интерлеукини учествују у имунским реакцијама организма и развоју многих аутоимуних обољења.

Интерлеукин 1 активира лимфоците и макрофаге, и подиже хипоталамички термостат на виши ниво, тј. доводи до пораста телесне температуре. Блокатори интерлеукина 1 су **анакинра** (рекомбинантна форма рецептора за интерлеукин 1, користи се за лечење реуматоидног артритиса), **цанакинумаб и рилонацепт** (блокатори интерлеукина 1 бета, користе се за лечење синдрома периодичне појаве повишене телесне температуре).

Интерлеукин 2 активира Т-лимфоците. Лекови који блокирају дејство интерлеукина 2 су **базиликсимаб и даклизумаб** (моноклонска антитела против C25 протеина, који је подјединица рецептора за интерлеукин 2). Базиликсимаб се користи за спречавање одбацивања трансплантата бубрега, а даклизумаб за лечење мултипле склерозе.

Интерлеукин 6 изазива стимулацију и диференцијацију B-лимфоцита, као и стварање протеина акутне фазе у јетри. Моноклонско антитело против рецептора за интерлеукин 6 (***тоцилизумаб***) се у виду интравенске инфузије користи за лечење реуматоидног артритиса, синдрома ослобађања цитокина, артеритиса џиновских ћелија и системског јувенилног идиопатског артритиса. Рецептор за интерлеукин 6 блокирају и моноклонска антитела **сатрализумаб** (користи се за лечење оптичког неуромијелитиса) и **сарилумаб** (за лечење реуматоидног артритиса).

Интерлеукин 12 активира Т помоћничке лимфоците и повећава синтезу гама интерферона. **Устекинумаб** је моноклонско антитело које се везује за рецептор за интерлеукин 12; примењује се за лечење псоријазе, Кронове болести и улцерозног колитиса. **Бриакинумаб** је моноклонско антитело против интерлеукина 12 и 23 које је нашло своје место у лечењу псоријазе, Кронове болести и мултипле склерозе.

Интерлеукин 17 доводи до пораста секреције других проинфламаторних цитокина, и хемокина из епителних и ендотелних ћелија. **Секукинумаб, иксекизумаб и бимекизумаб** су антагонисти интерлеукина 17 који се користе за лечење псоријазе и анкилозирајућег спондилитиса.

Интерлеукин 23 стимулише Т ћелије да стварају интерлеукин 17. Блокатор интерлеукина 23 је **гуселкумаб**, моноклонско антитело за лечење псоријазе.

Највећи проблем код примене антагониста интерлеукина је повећана учесталост озбиљних инфекција код болесника који их примају. Осим тога, смањује се број неутрофила и тром-боцита.

НЕУРОМИШИЋНИ БЛОКАТОРИ

Моторни нерви на својим завршецима ослобађају трансмитер ацетилхолин. Ацетилхолин се везује за никотинске N_2 рецепторе на мембрани попречно-пругастих мишићних ћелија (N_1 никотински рецептори се налазе на мембранама ганглијских ћелија и симпатикуса и парасимпатикуса) и доводи до деполаризације мембране. За сваки никотински рецептор се везује по два молекула ацетилхолина. На деполарисаној мембрани се отварају канали за Ca^{++} и овај јон улази у цито-плазму. Тамо се везује за тропонин-тропомиозин комплекс који дисосује са миозина; интеракција актина и миозина тада по-стаје могућа, тј. настаје контракција мишићне ћелије. Дејство ацетилхолина прекида ацетилхолин-естераза, ензим који се на-лази у непосредној близини рецептора, и који разграђује ацетилхолин на ацетат и холин.

Неуромишићни блокатори се везују за никотинске рецеп-торе, онемогућавају дејство ацетилхолина и тако привремено паралишу попречно-пругасте мишиће. Постоје две врсте блокатора. ***Сукцинил-холин*** прво активира никотинске рецеп-торе и доводи до деполаризације мембране (на болеснику се могу видети ситне фасцикулације), а затим мембрану одржава у деполарисаном стању око 10 минута, што резултује парализом мишића. Такав тип неуромишићног блокатора се назива депо-ларизирајућим. После 10-так минута ипак долази до делимичне реполаризације мишићних ћелија, тако да постоји тзв «дво-врсна блокада»: део мишићних ћелија је деполарисан, па се так-ва блокада не може сузбити применом блокатора ацетилхолин-естеразе, а део мишићних ћелија је реполарисан, па се таква блокада може сузбити применом блокатора ацетилхолин-есте-разе.

Другу врсту неуромишићних блокатора чине супстанце које се везују за никотинске рецепторе, али их не активирају. То су ***недеполаризирајући блокатори***, који се деле у две под-групе: (1) деривати изохинолина (мивакуријум, атракуријум, цисатракуријум, доксакуријум и тубокурарин) и (2) деривати стероида (панкуронијум, векуронијум, рокуронијум, пипеку-ронијум). Ови лекови такође доводе до мишићне парализе.

Неуромишићни блокатори најпре доведу до парализе ларингеалних

мишића и других мишића главе и врата, па тек потом наступа парализа осталих мишића. Најпосле долази до парализе дијафрагме. Опоравак од неуромишићне парализе иде обрнутим редоследом од оног којим је наступала парализа.

Сви неуромишићни блокатори су сличне хемијске грађе са ацетил-холином, што значи да имају **кватернерни азот** у својој молекули. Због наелектрисаности кватернерног азота, неуромишићни блокатори не могу простом дифузијом проћи кроз телесне мембране, тако да се не апсорбују из гастроинте-стиналног тракта, не продиру кроз хемато-енцефалну баријеру и не улазе у већину ћелија. Ови лекови се из тих разлога примењују само интравенским путем, и дистрибуирају се само у екстраћелијском простору.

После интравенске ињекције, дејство најбрже почиње сукцинил-холину (после пола до једног минута) и рокурони-јуму (после 2 минута), док осталим неуромишићним блокато-рима за ефекат треба 3 до 5 минута. Дејство сукцинил-холина траје најкраће, свега 5-10 минута, јер га брзо разграђује псеудо-холин-естераза из крви. Дужина дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора се креће од 20-30 минута (рокуро-нијум, мивакуријум, атракуријум, цисатракуријум) до 60-90 минута (панкуронијум, пипекуронијум, доксакуријум); њихово дејство се завршава због редистрибуције, услед које концен-трација у близини никотинских рецептора опадне. Тек касније се они спонтано распадају (атракуријум и цисатракуријум), разграђује их псеудохолин-естераза у крви (мивакуријум), метаболишу се у јетри (векуронијум) или излучују највећим делом неизмењени у урину (рокуронијум, панкуронијум, докса-куријум, пипекуронијум). То значи да се у случају предозирања трајање неуромишићне блокаде вишеструко продужава.

Код једне особе од око 3000, јавља се наследни недостатак псеудохолин-естеразе у крви, тако да оне не могу разградити сук-цинил-холин и мивакуријум, ако им се примене. Код њих неуро-мишићна парализа изазвана сукцинил-холином или мивакурију-мом траје 2-3 часа, све док се ови лекови не излуче путем урина.

Сукцинил-холин се даје болесницима при уводу у општу инхалациону анестезију како би се лакше извела ендотрахеална интубација. За исту индикацију се може употребити и року-ронијум, због брзог почетка дејства. Остали недеполаризи-рајући блокатори се додају у току опште инхалационе ане-стезије како би се обезбедила довољна релаксација мишића, неопходна за обављање трбушних и грудних операција. Осим тога, уз њихову помоћ се врше електрошокови у психијатриј-ским

установама: тада нема мишићних спазама који су некад били праћени чак и преломима костију! Понекада је потребно применити недеполаризирајуће неуромишићне блокаторе за прекид конвулзија код статуса епилептикуса или тетануса, или у ситуацијама када се пацијент вештачки вентилира. Додатне индикације за примену недеполаризирајућих неуромишићних блокатора су повишен интраабдоминални притисак, повишен интракранијални притисак и терапијска хипотермија после застоја срца.

Дејство недеполаризирајућих блокатора траје око 1 сат. Уколико је потребно раније прекинути њихово дејство, приме-њује се инхибитор ацетилхолин-естеразе неостигмин. Неостиг-мин доводи до нагомилавања ацетилхолина који истискује бло-каторе са рецептора и прекида парализу мишића.

Дејство рокуронијума и векуронијума се може прекинути и леком који се назива ***сугамадекс***. Овај лек се директно везује за рокуронијум или векуронијум и тиме прекида њихово деј-ство на никотинске рецепторе.

Нежељена дејства недеполаризирајућих неуромишићних блокатора нису много изражена, и настају углавном због блока-де мускаринских рецептора у срцу (тахикардија се јавља код панкуронијума, рокуронијума, атракуријума и мивакуријума) и ослобађања хистамина из мастоцита (црвенило лица, хипотен-зија и бронхоспазам се јављају код атракуријума и мивакурију-ма). Сукцинил-холин има више нежељених дејстава: постопе-ративни бол због фасцикулација које изазива, хиперкалемију, брадикардију због стимулације мускаринских рецептора, и врло ретко малигну хипертермију (пораст телесне температуре, укоченост мишића, тахикардија и ацидоза).

ТЕРАПИЈА МИШИЋНИХ СПАЗАМА И СПАСТИЧНОСТИ

Мишићни спазам је изненадна контракција једног или више мишића (која може трајати краће или дуже), док је **спастичност** континуирана контракција једног број мишића. У склопу многих неуролошких болести јавља се спастичност попречно-пругасте мускулатуре која болесницима јако отежава кретање и рад. У основи спастичности је оштећење централног моторног неурона (нпр. код дечије церебралне па-рализе, после шлога, код мултипле склерозе) услед чега се губи контрола над спиналним рефлексима и рефлексима који обухватају кранијалне нерве. Рефлекси постају хиперактивни, а последица је појава спастичности.

Пошто се за сада оштећења централног неурона не могу лечити,

једино је могуће смањивати хиперактивност рефлекса. То се може учинити повећањем инхибиције у ЦНС-у, тј. олакшавањем деловања инхибиторних трансмитера. Постоје лекови који делују само на мишићне спазме (као што је **циклобензаприн и метокарбамол**, који нису одобрени за употребу у Србији), и они који су активни и код мишићних спазама, и код спастичности (бензодиазепини, баклофен, тизанидин, габапентин). И на спазме, и на спастичност делују и лекови са периферним дејством, дантролен и ботулинус токсин.

Метокарбамол инхибира полисинаптичке рефлексе у кичменој мождини и субкортикално. Примењује се орално за лечење болне напетости мишића, обично у доњем делу леђа (тзв. лумбаго). **Циклобензаприн** има сличан механизам дејства као трициклични антидепресиви и блокира 5-HT2 рецепторе за серотонин. Користи се за краткотрајно лечење спазама мишића код различитих болних стања.

Бензодиазепини олакшавају деловање најраспрострање-нијег инхибиторног трансмитера, ГАБА-е (гама-аминобутерне киселине). Диазепам зато има миорелаксантно дејство и може се употребити у лечењу спастичности. Ефикаснији од бензо-диазепина је **баклофен**, лек који директно стимулише GABA-B рецепторе. Поред тога, баклофен има аналгетско дејство, јер инхибира ослобађање супстанце Р. Баклофен је посебно ефикасан када је узрок спастичности спинална лезија. Неже-љена дејства баклофена су конфузија, халуцинације и атаксија. Ако се његова примена прекине нагло, јављају се хиперак-тивност и конвулзије.

Тизанидин је агонист алфа2 рецептора, који повећава пресинаптичку инхибицију моторних неурона у кичменој мож-дини од стране силазних норадренергичких путева. Осим што смањује спастичност, има и аналгетски ефекат. Добро се апсор-бује из гастроинтестиналног тракта, и метаболише већ при првом проласку кроз јетру. Нежељена дејства обухватају поспа-ност, умор, сува уста и понекад оштећење јетре.

Габапентин је ефикасан у сузбијању спастичности код мултипле склерозе. Сматра се да на неки начин инхибира јонске канале за калцијум и тако доводи до попуштања контракције мишића. Иначе је то лек који се одликује потпуном елиминацијом преко бубрега и слабим потенцијалом за интеракције са другим лековима. Нежељена дејства су поспаност, мучнина и замор.

Код тежих облика спастичности може се применити и лек са периферним дејством **дантролен**, који спречава ослобађање јона калцијума из сарко-плазматског ретикулума тако што блокира рајанодинске калци-јумске канале на тој органели. Ефикасно сузбија спастичност, али зато може

изазвати мишићну слабост. Ретко може довести до оштећења јетре. Дантролен се може применити и орално и парентерално; споро се метаболише у јетри.

Ако постоји спастичност само једног мишића или једне изоловане мишићне групе (нпр. спастични тортиколис, блефа-роспазам, хемифацијални спазам), она се може успешно трети-рати ињекцијом мале дозе **ботулинус токсина** у оболели ми-шић. Ботулинус токсин селективно улази у завршетке холи-нергичких нерава (ту спадају и моторни нерви), и тамо спре-чава ослобађање ацетил-холина. Ефекат ињекције се јавља после 3 дана и достиже максимум после 2 недеље; траје до 12 недеља, после чега треба поновити ињекцију. После ињекције се јавља пролазни осећај паљења; могућа је појава антитела на ботулинус токсин. Однедавно је ботулинус токсин почео да се са успехом користи и код спазама ***више мишићних група***, нпр. на горњем или доњем екстремитету после можданог удара, или код спазама који прате дечију церебралну одузетост.

Ботулинус токсин се може користити и за спречавање ексцесивног знојења (хиперхидрозе), путем ињекције са локал-ним дејством, јер спречава холинергичку стимулацију знојних жљезда. Примењује се најчешће у пределу пазуха.

Табела 9. Дозе спазмолитика

ЛЕК	ИНДИКАЦИЈА ЗА ПРИМЕНУ	ДОЗА
Баклофен	Спастичност спиналног порекла	10 mg/дан орално у почетку, касније до 20 mg/8 часова.
Диазепам	Спастичност	4 mg/8 часова орално
Дантролен	Спастичност	25 mg/12 часова у почетку, касније до 50 mg/6 часова

ЕСЕНЦИЈАЛНИ ТРЕМОР

Есенцијални тремор се наслеђује аутозомно доминантно и најчешће се манифестује као дрхтање прстију шаке и подрхта-вање целе шаке у ручном зглобу. Поред тога се јавља и тремор главе или дрхтање гласа. Есенцијални тремор се одлично лечи бета-блокатором **пропранололом** (80-240 mg дневно, подељено у више доза). Мале дозе етил-алкохола такође смањују тремор, али таква терапија није практична из других разлога (стварање зависности).

У терапији есенцијалног тремора се може користити и **примидон**, лек који се у организму метаболише у фенобар-битон. Лек је ефикасан, али су нежељена дејства посебно честа код ових болесника (седација и атаксија).

Уколико есенцијални тремор не реагује повољно на про-пранолол или примидон (30-50% пацијената), може се лечити применом антиепилептика **габапентина** или **топирамата**, бета блокаторима атенололом или соталолом, или бензодиазепином алпразоламом.

ЛОКАЛНИ АНЕСТЕТИЦИ

За настанак акционог потенцијала у нервним влакнима неопходно је отварање канала за натријум у мембрани влакна. Локални анестетици блокирајуканалезанатријумсацито-плазматскестранеитакоонемогућавају настанак акционог потенцијала, тј. прекидају ширење информација дуж нерава. Локални анестетици прво блокирају немијелинизирана и слабо мијелинизирана нервна влакна (C и Aδ), а тек касније дебела, потпуно мијелинизирана влакна (Aβ и Aα влакна). Зато се после примене локалних анестетика првенствено губе осећај бола и топлоте, док осећај додира и функција моторних нерава остају најчешће очувани.

Постоје две врсте локалних анестетика: естри (прокаин, тетракаин, бензокаин, аметокаин) и амиди (лидокаин, бупи-вакаин, левобупивакаин, ропивакаин, артикаин, прилокаин и мепивакаин). Дужина дејства локалних анестетика првенствено зависи од брзине којом се отклањају са места дејства, на шта веома утиче степен вазодилатације: додавањем вазокон-стриктора (нпр. адреналина) локалном анестетику дејство се може значајно продужити. Дејство естара траје краће (око 45 минута) и јер их разлаже псеудохолинестераза из крвне плазме, а дејство амида нешто дуже (око 1-1.5 час), јер се разлажу у јетри.

Да би се постигла неосетљивост за бол, локални анесте-тици се прскају или се укапавају на површину слузокоже (површинска анестезија), убризгавају у ткиво (инфилтрациона анестезија), убризгавају у близину нервних стабала (спроводна анестезија), у субарахноидални простор (спинална анестезија) или у епидурални простор (епидурална анестезија). Неосет-љивост се постиже око 10 минута по убризгавању (зато увек после примене анестетика треба сачекати тих 10 минута пре него што се почне интервенција!) и траје око 1 час. За то време је могуће обавити мању хируршку интервенцију.

За површинску анестезију се највише користе бензокаин (у виду

ориблета, за анестезију слозокоже усне дупље и ждрела), кокаин (осим што делује локално анестетски, он иза-зива и вазоконстрикцију у слузокожи), тетракаин (за ане-стезију рожњаче) и бензидамин (као спреј за анестезију слузокоже усне дупље).

Уколико се локални анестетици предозирају (више од 600 mg прокаина или 400 mg лидокаина), изазивају промене на ЦНС-у (вртоглавица, анксиозност, конфузија, тремор, чак и конвулзије) и кардиоваскуларном систему (тахикардија, хипотензија, аритмије). Док естри могу да изазову алергијске реакције, са амидима се то дешава изузетно ретко. Најчешће пацијенти постану алергични на пара-амино бензојеву кисе-лину, која је заједнички метаболит већине естарских локалних анестетика. На сву срећу, између амида и естара не постоји укрштена алергија; ако је неко алергичан на локални анестетик из групе естара, може безбедно да прими локални анестетик из групе амида, и обрнуто.

Посебну токсичност међу локалним анестетицима пока-зује **бупивакаин**, који се са великим афинитетом везује за спроводни систем срца, и изазива озбиљне коморске аритмије. Зато се данас уместо бупивакаина све више користе мање токсични лекови, као што су његов оптички изомер левобу-пивакаин или његов хемијски аналог ропивакаин. **Ропивакаин** делује мање токсично на централни нервни систем и миокард, а и показује мању тенденцију да изазове блок моторних нерава.

Артикаин је новији локални анестетик који се издваја од осталих амидних анестетика по томе што има и естарску групу коју разлажу плазматске естеразе. Зато се он брзо метаболише по продору у системску циркулацију, па мање испољава токсичне ефекте на централном нервном систему и срцу. Данас се много користи за локалну анестезију у стоматологији, затим код особа са инсуфицијенцијом јетре или бубрега, код старих и деце.

Већ поменути локални анестетик за површинску примену у усној дупљи, **бензидамин**, поред блокаде јонских канала за натријум делује и тако што инхибира синтезу фактора некрозе тумора алфа и интерлеукина 1, а у мањој мери инхибира и циклооксигеназу и липооксигеназу. Тако ова супстанца осим локалног анестетског дејства има и антиинфламаторни ефект.

Тетродотоксин и сакситоксин

Механизмом сличним механизму дејства локалних ане-стетика делују два веома јака природна отрова, тетродотоксин и сакситоксин. Они такође блокирају Na^+ канале, али то чине са спољашње стране мембране.

Тетродотоксин се налази у јетри и оваријумима јапанске «рибе-балона» (у случају опасности ова риба се надује као балон); сакситоксин стварају микроорга-низми који чине планктон, а акумулира се у ткивима шкољки. Оба отрова доводе до појаве парализе.

ОПШТА АНЕСТЕЗИЈА

Општа анестезија је стање депресије ЦНС-а које се карак-терише губитком свести и престанком централне обраде сензорних информација са периферије (нема одговора на бол, не могу се изазвати тетивни рефлекси). Она се може постићи инхалаторним или интравенским анестетицима. Анестезија има више фаза кроз које пролази болесник, зависно од дозе анестетика. Прва фаза (фаза аналгезије) се јавља на почетку, док су концентрације анестетика у крви још ниске. Болесник је потпуно свестан, али се изгубио осећај за бол. Са даљом применом анестетика наступа друга фаза - фаза делиријума. Тада је болесник немиран, напрегнутих мишића, конфузан, способан да устане са операционог стола. У модерној општој анестезији брзом применом лекова се практично елиминише ова фаза. Трећа фаза анестезије се назива хируршком, јер се у њој обављају хируршке интервенције. Она се дели на 4 подфазе које се међусобно разликују по дубини депресије ЦНС-а. Када се изгуби корнеални рефлекс, болесник је доспео у трећу подфазу, и тада су заправо постигнути оптимални услови за хируршку интервенцију. Већу дубину анестезије не желимо да постигнемо, јер у четвртој фази долази до депресије дисања и рада срца што резултира леталним исходом.

Када пацијента уводимо у општу анестезију ради какве хируршке интервенције, желимо да постигнемо следеће: (1) брз губитак свести; (2) довољну дубину анестезије да се спрече рефлексне реакције на бол (нпр. рефлексна брадикардија приликом манипулације цревима болесника на операционом столу); (3) минимални и реверзибилни утицај на виталне физиолошке функције (дисање и рад срца); (4) релаксацију скелетних мишића; (5) брз опоравак од анестезије, и (6) безбедност у примени анестетика (да нема ризика од експлозије или пожара). Пошто ниједан од данас познатих анестетика не може испунити све поменуте захтеве, обично се користи комбинација више анестетика и других лекова; такву општу анестезију називамо ***балансираном анестезијом***.

Општа инхалациона анестезија

Неки гасови (азот-субоксид, N_2O) и паре лако испарљивих течности (етар, халотан, енфлуран, изофлуран, севофлуран, де-сфлуран) који путем инхалације и алвеоло-капиларне мембране доспевају у крвоток, а затим у ЦНС, доводе до депресије активности неурона и анестезије. Молекуларни механизам њиховог деловања још увек није јасан. Гасови и паре се и уносе и елиминишу преко плућа; само неки од њих (нпр. халотан) се једним делом метаболишу у јетри.

Којом брзином ће анестезија почети после примене лека и којом брзином ће се болесник пробудити после престанка примене лека, зависи пре свега од растворљивости анестетика у крви и масном ткиву. Анестетици који су слабо растворљиви у крви и масном ткиву (азот-субоксид) брзо почињу да делују и брзо престају са дејством, јер лако доведу до засићења ових медијума. С друге стране, анестетици јако растворљиви у крви и масном ткиву (нпр. халотан) споро почињу да делују, споро им престаје дејство (јер се велика количина лека растворила па треба више времена за елиминацију) и изазивају дуготрајан "мамурлук" после престанка анестезије (јер се јако споро пов-лаче из масног ткива у коме су се нагомилали у великој количини за време анестезије).

Према **Хенријевом** закону, количина гаса који се раствори у течности је директно пропорционална парцијалном притиску гаса и афинитету гаса за молекуле течности (ра-створљивости). Анестезиолог примењује анестетски гас или пару тако што мења њихов парцијални притисак у ваздуху који се помоћу респиратора на машини за анестезију убацује у плућа болесника. На почетку анестезије парцијални притисак се повећа, тако да гас или пара прелазе у крв (а из њих у ткива); када треба прекинути анестезију, довод анестетског гаса или паре се прекине, па они из ткива прелазе у крв, а из крви у алвеоларни ваздух и затим напоље. Парцијални притисак гаса или паре, при коме 50% пацијената неће реаговати покретом на инцизију коже, се назива ***минимална алвеоларна концентрација (МАК)***. Она се обично не изражава у јединицама притиска, већ као проценат од свих гасова у смеши коју анестезиолог помоћу машине убацује у плућа болесника. МАК је показатељ јачине дејства анестетика. На пример, МАК севофлурана је 2%, а МАК азот-оксидула више од 100%. То значи, да анестезију можемо постићи са свега 3-4% сево-флурана у удахнутом ваздуху, док ни са 100% азот-субоксида то не можемо учинити (зато се азот-субоксид никада не користи сам, него у комбинацији са другим анестетицима).

Азот-субоксид дакле није довољно јак анестетик, тако да сам не може да обезбеди потребну дубину анестезије; његово дејство мора да се појача истовременом применом другог инхалационог анестетика (на пример 40% азот-субоксида и 0.5% халотана), опијатних аналгетика (обично фентанила), неу-ролептика (најчешће дроперидола) или комбинације ових лекова (комбинација фентанила и дроперидола, позната под именом Таламонал[R], је посебно у честој употреби). Општа анестезија у којој се као додатак користе неуролептици се назива “неуролепт-анестезија”.

Азот-субоксид се обично користи у концентрацијама од 25% до 40%, јер тада има најјачи аналгетски ефекат, и де-примира ЦНС без непожељних ексцитаторних појава које се јављају при вишим концентрацијама (повраћање, немиран пацијент). Пошто не доводи до депресије дисања и рада срца, сматра се релативно безбедним општим анестетиком, па се користи сам у стоматологији и у ургентним центрима за изазивање аналгезије. Тада се обично примењује у мешавини са кисеоником (50% азот-субоксида и 50% кисеоника) која се назива **ентонокс**. Исувише честа примена азот-субоксида није пожељна, јер омета функционисање витамина $Б_{12}$, па може довести до мегалобластне анемије и леукопеније.

Азот субоксид популарно називају “гас-смејавац”, јер у почетку примене, при мањим концентрацијама, доводи до дезинхибиције и неконтролисаног кикотања особе која га удише. Бржом применом гаса, та се појава може избећи.

Халотан, десфлуран, севофлуран, изофлуран и енфлуран су халогенизовани угљоводоници, који на собној температури лако испаравају. ***Халотан*** депримира респираторни центар и кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, инхибиција барорецепторског рефлекса, хипотензија), сензиби-лише миокард на катехоламине и смањује проток крви кроз коронарне артерије. Такође смањује проток крви кроз бубреге (тиме смањује диурезу), а повећава проток крви кроз мозак и интракранијални притисак. То је изузетно јак анестетик (МАК=0.5%), али га треба примењивати опрезно код особа са обољењима срца, бубрега или повредама ЦНС-а.

Халотан се у јетри оксидише, при чему настају токсични метаболити: трифлуоросирћетна киселина, и слободни јони брома и хлора. Поновљене анестезије са халотаном повећавају ризик од настанка хепатитиса, који је редак (1:35.000), али има тешку форму.

Етар је анестетик који се данас готово не користи јер је експлозиван, јер иритира дисајне путеве и изазива изражену делирантну фазу анестезије. Ипак, то је веома безбедан ане-стетик са којим је лако регулисати дубину

анестезије и који се може применити у импровизованим условима, без посебне опреме. Зато га већина армија света има у својим ратним резервама.

Енфлуран слично халотану депримира кардиоваскуларни систем (директна депресија миокарда, хипотензија, али без блокаде барорецепторског рефлекса) и сензибилише миокард на катехоламине. Понекад може изазвати тоничко-клоничке нападе код пацијената у анестезији. Пошто се током његовог метаболизма ослобађа јон флуора, који делује токсично на тубуле бубрега, понекад може доћи до пролазног оштећења функције бубрега.

Изофлуран је ефикасан и мало токсичан инхалаторни анестетик: не депримира кардиоваскуларни систем, шири коронарне артерије и не сензибилише миокард на катехоламине. Такође, приликом његовог метаболизма се ослобађа далеко мање јона флуора него код енфлурана. Лоша страна изофлурана је што изазива пролазну, благу тахикардију, због директне стимулације симпатикуса; треба бити опрезан код особа са коронар-ном болешћу. Такође, изазива иритацију респираторног тракта, али мање него десфлуран.

Севофлуран је мање растворљив у крви од осталих ане-стетика из ове групе, тако да му дејство почиње брже. Популарнији је од осталих инхалационих анестетика јер не изазива иритацију респираторног тракта. Доводи до вазодилатације и смањења минутног волумена, повећава проток крви кроз мозак и подиже интракранијални притисак. Постоји сумња да у контакту са апсорбенсима за угљен-дио-ксид, који се налазе у машинама за анестезију, настају материје са нефротоксичним дејством. Севофлуран понекада може да изазове конвулзије или агитираност код деце и адолесцената.

Десфлуран је по растворљивости у крви и брзини дело-вања сличан севофлурану. Депримира кардиоваскуларни си-стем као и остали халогенизовани угљоводоници, и стимулише симпатикус, због чега долази до изненадне, али пролазне, тахи-кардије. Лоша страна десфлурана је у томе што изазива иритацију респираторног тракта.

Данас се општа анестезија никад не изводи само са једним инхалационим анестетиком. Анестезија се сада обично запо-чиње интравенском применом ултракратко-делујућег барбиту-рата тиопентон-натријума или неког другог интравенског анестетика; болесник готово тренутно изгуби свест и доспе у другу фазу анестезије. То омогућава да се уведе ендотрахеални тубус и затим примени инхалациони анестетик који надаље одржава постигнуту дубину анестезије (често се комбинују

два инхалациона анестетика под мањим парцијалним притиском, да би се избегла њихова нежељена дејства). Ради боље релак-сације мишића (која је неопходна за успешан рад хирурга), болеснику се дају неуромишићни блокатори; они омогућавају анестезиологу да смањи дубину анестезије (то значи да ће ризик од депресије кардиоваскуларног система бити мањи), а да не отежа рад хирурга. Да би се спречила рефлексна активација вегетативног нервног система због бола, пацијенту у анестезији се додају опиоидни аналгетици (нпр. фентанил). Као што је речено на почетку овог поглавља, таква анестезија код које се комбинује инхалациони анестетик са другим лековима назива се "балансирана анестезија".

Малигна хипертермија представља једно од нежељених дејстава општих инхалационих анестетика. Сматра се да је њен узрок неконтролисано ослобађања Ca^{++} из саркоплазматског ретикулума који доводи до контракције мишићних ћелија, велике потрошње енергије, стварања топлоте и лактацидозе. Ово опасно стање се лечи применом дантролена, лека који спречава прекомерно ослобађање Ca++ из саркоплазматског ретикулума, као и другим, неспецифичним мерама против ацидозе и шока.

Општа интравенска анестезија

Општу интравенску анестезију постижемо лековима који се примењују интравенским путем, и поседују анестетички ефекат на централни нервни систем. Заједничко својство свих интравенских анестетика је липосолубилност, тако да они после убризгавања у вену већ у наредним секундама доспевају до ЦНС-а и постижу високе концентрације у можданом ткиву, које због одличне прокрвљености прима чак ¼ минутног волумена срца. Зато интравенски анестетици веома брзо доводе до губитка свести. Међутим, дејство интравенских анестетика траје **кратко** (пацијенти се пробуде после 15-так минута), јер долази до ***редистрибуције***, тј. враћања лека из можданог ткива у крв, а затим преласка из крви у слабије прокрвљена ткива (мишићно и масно).

Иако им дејство траје кратко, већина интравенских ане-стетика се дуго задржава у организму, јер се споро метаболишу у јетри. Та чињеница није од значаја ако се ови лекови примењују у једној дози, или краткотрајно, само за увођење болесника у општу анестезију; али, ако би се користили у виду интравенске инфузије, дуже, за увођење и одржавање ане-стезије током целе хируршке интервенције, постоји могућност нагомилавања у организму и одложеног буђења пацијента по престанку примене лекова. Ипак, прецизним дозирањем интра-венских анестетика путем

интравенске инфузије (данас постоје рачунарски програми који могу тачно израчунати потребну дозу и брзину примене), могуће је избећи претерано нагоми-лавање ових лекова, и одржати анестезију довољно да се обаве краће хируршке интервенције или болне и непријатне проце-дуре. Такав вид анестезије се назива тотална интравенска ане-стезија, које је данас посебно популарна за обављање амбу-лантних хируршких интервенција.

Барбитурати са ултра-кратким дејством

У барбитурате са ултракратким дејством спадају тио-пентон натријум, метохекситал натријум и тиамилал натријум. Они се користе највише за **увођење** болесника у општу анестезију, а знатно ређе за одржавање анестезије код кратких интервенција, или за продубљивање анестезије изазване другим средствима. Добре особине барбитурата са ултра-кратким дејством су: брз и пријатан увод у анестезију, ретко изазивање повраћања, и чињеница да не долази до сензибилизације миокарда на катехоламине, нити до повећања секреције у ре-спираторним путевима. Нежељена дејства ових лекова обухва-тају депресију миокарда и ширење венског система (због чега се смањује минутни волумен срца), депресију дисања и понекад ларингоспазам.

Од три поменута барбитурата са ултра-кратким делова-њем, издваја се само метохекситал, због упола краћег дејства од осталих, и мање тенденције да се нагомилава у организму код дуже примене.

Бензодиазепини

Од свих бензодиазепина, за интравенску анестезију се највише користи ***мидазолам***, пре свега због кратког дејства и растворљивости у води (интравенски препарат као растварач садржи воду, па не иритира зид вене приликом ињекције). Мидазолам се, за разлику од осталих интравенских анестетика, брзо метаболише у јетри, тако да му је време полу-елиминације свега 1-2 часа.

Мидазолам се користи пре свега за ***свесну седацију***, потребну код краћих, непријатних интервенција. Пацијент не губи свест потпуно, и може реаговати на вербалне команде, док истовремено добро подноси непријатне и болне процедуре (нпр. бронхоскопију, превијање, итд.). Мидазолам уз правилно дозирање не доводи до депресије рада срца или дисања, што уз антероградну амнезију (пацијент се касније не сећа непријатне процедуре којој је био подвргнут) чини додатну повољност.

Однедавно се користи и нови бензодиазепински анестетик **ремимазолам**, чији ефекат почиње још брже, краће траје, и брже се повлачи

од ефекта мидазолама. Ремимазолам разграђују ткивне естеразе.

Пропофол и ципрофол

Пропофол је интравенски анестетик који кратко делује и брзо се метаболише у јетри и другим ткивима до инактивних метаболита. Користи се за увођење пацијената у анестезију, за одржавање анестезије заједно са опиоидима, за свесну седацију и као додатак општој инхалационој анестезији. Добра страна пропофола је антиеметичко дејство.

Пропофол деприлира рад срца и дисање, доводећи до хипотензије; међутим, рефлексна тахикардија се не јавља, јер су инхибирани и барорецептори. Поред тога, примена пропофо-ла може бити (додуше врло ретко) удружена са појавом конвулзија и аритмија. Приликом интравенске примене лек мо-же изазвати надражај зида вене и бол, тако да треба избегавати примену преко мањих вена.

Ципрофол је хемијски сродан пропофолу и делује као агониста ГАБА рецептора. Пет пута је потентнији од пропофола, мање нарушава хемодинамику пацијента, и не изазива бол приликом интравенске ињекције.

Етомидат

У односу на барбитурате и пропофол, етомидат је ***безбеднији*** лек за примену, јер не доводи до значајније де-пресије рада срца или дисања, уз благо ширење коронарних артерија. И он се, као пропофол, релативно брзо метаболише у јетри (време полу-елиминације око 3 часа), па нема тенденцију нагомилавања код дуже примене. Користи се за увођење пацијената у анестезију, и као додатак анестезији изазваној другим средствима.

Лоше стране етомидата су појава миоклоничких напада код око 42% пацијената, иритација вене на месту примене и пролазна супресија надбубрежне жлезде, која не може одговорити на стрес ослобађањем довољне количине хормона (због пиролног прстена у молекулу етомидата).

Кетамин

Кетамин је интравенски анестетик сродне хемијске грађе са психотомиметиком фенциклидином, који нема депресивно дејство на рад срца и артеријски притисак. Чак долази до про-лазног пораста крвног притиска и убрзања срчаног рада, због стимулације симпатикуса. Депресија дисања се јавља тек при употреби врло високих доза.

Анестезија коју изазива кетамин личи на стање транса (нпр. пацијент изгледа будан, са отвореним очима, а не реагује на стимулусе) и праћена је порастом мишићног тонуса (личи и на кататонију). Такође су очувани фарингеални и ларингеални рефлекси. Посебно је значајно изразито аналгетско дејство кетамина.

Његова примена је индикована код деце и старих, чији кардиоваскуларни систем је посебно осетљив на примену де-пресора ЦНС-а. Доза од 2 mg/kg телесне тежине примењена интравенски доводи до стања анестезије за око 60 секунди, у трајању од 5-10 минута. Предност кетамина је и у могућности интрамускуларне примене.

Кетамин се због кардиоваскуларне стабилности и очува-ности ларингеалних и фарингеалних рефлекса користи као ане-стетик код краћих интервенција ван операционих сала.

Када су у питању нежељена дејства, кетамин изазива кош-марне снове и непријатан осећај одвојености од сопственог тела после буђења. Зато се анестезија кетамином назива „дисоцијативна анестезија" (одвојена). Понекад су пацијенти не-мирни, плачу и вичу. На сву срећу, овакви ефекти су ређи код деце и старих него код осталих старосних категорија.

Интравенска анестезија са опиоидима

Фенилпиперидински опиоиди (фентанил, суфентанил, алфентанил и ремифентанил) се такође користе за увођење па-цијената у општу анестезију, али и за одржање опште ане-стезије код краћих процедура. За ове сврхе они се користе у високим дозама, око 10 пута већим од аналгетских.

Опиоиди не доводе до депресије миокарда и хипотензије, али значајно депримирају дисање. Делом је то последица де-пресије респираторног центра у продуженој мождини, а делом укочености мишића грудног коша и трбуха. Зато је после њи-хове примене неопходно вештачки вентилирати пацијента.

Посебан проблем код примене опиоида је могућност да се код неких пацијената не постигне довољна дубина анестезије, па се они могу пробудити у току операције или чути разговор хируршке екипе.

Под тоталном интравенском анестезијом (TIVA) се подразумева савремена примена интравенских анестетика, често у комбинацији, помоћу инфузионих пумпи и уз мониторинг дубине анестезије. Овакав начин примене је знатно безбеднији по пацијента, а постижу се потребна дубина и трајање анестезије.

ФАРМАКОЛОГИЈА КАРДИОВАСКУЛАРНОГ СИСТЕМА

АНТИХИПЕРТЕНЗИВИ

Код већине болесника са хипертензијом (90%) тачан узрок се не може утврдити и тада говоримо о есенцијалној хипер-тензији. На основу тежине клиничке слике, хипертензију кл-асификујемо у **прехипертензију** (дијастолни притисак 85-89 mmHg, систолни 130-139 mmHg), хипертензију у **стадијуму 1** (дијастолни притисак 90-99 mmHg, систолни притисак 140-159 mmHg) и хипертензију у **стадијуму 2** (дијастолни притисак > 100 mmHg, систолни притисак >160 mmHg). Хипертензија се мора лечити јер доводи до тешких компликација на срцу, бубрезима и очном дну.

Када постоји прехипертензија, није потребна примена лекова; хипертензија у стадијуму 1 се лечи применом једног ле-ка, а хипертензија у стадијуму 2 применом комбинација лекова.

Хипертензију можемо лечити на неколико начина: 1) сма-њењем активности симпатичког нервног система 2) смањењем интраваскуларног волумена и 3) вазодилатацијом, тј. смање-њем периферног отпора.

Смањење активности симпатичког нервног система се мо-же остварити деловањем на кардиоваскуларни центар у проду-женој мождини или периферним дејством.

<u>Алфа-метилдопа</u> и **<u>клонидин</u>** су агонисти пресинаптич-ких $_2$ рецептора у кардиоваскуларном центру продужене мож-дине (алфа-метилдопа тек пошто се у организму претвори у активни облик, α-метилнорадреналин), који смањују активност овог центра, а тиме и целог симпатичког нервног система. Они се користе за лечење умерено тешке хипертензије, тек пошто су се други лекови показали неефикасним, јер имају доста нежe-љених дејстава.

Оба лека, смањујући активност симпатикуса, смањују и периферни отпор протицању крви и минутни волумен срца. Притом не смањују проток крви кроз бубреге, ни гломеруларну филтрацију, што их чини корисним лековима за хипертензију код болесника са смањеном функцијом бубрега. Ипак, после дуже примене доводе до ретенције воде и натријума; зато се у принципу не примењују сами, већ у комбинацији са диуре-тицима.

Ако се примени интравенски, клонидин може изазвати краткотрајан скок крвног притиска, услед директне стиму-лације периферних алфа-рецептора. Код оралне примене такав ефекат се не јавља.

Алфа-метилдопа и клонидин изазивају седацију и поспаност, сувоћу уста, конгестију носа, ортостатску хипотен-зију, депресију и импотенцију. Алфа-метилдопа поред тога понекад изазива хемолитичку анемију, тромбоцитопенију или леукопенију. Клонидин изазива и опстипацију, и мучнину. Примена клонидина се не сме нагло прекинути, јер може доћи до наглог погоршања хипертензије (болеснике треба посебно упозорити на ту чињеницу!).

У ову групу лекова спада и **моксонидин**, који такође стимулише алфа 2 рецепторе у централном нервном систему, али и додатно стимулише рецепторе за имидазолине. Пошто слабије стимулише алфа рецепторе од имидазолинских, **нема** нека од нежељених дејстава алфа-метилдопе и клонидина: *сува уста и поспаност*.

Лекови који ометају функционисање адренергичких неурона такође смањују активност симпатичког нервног си-стема. Неки од њих, као гванетидин и бретилијум, спречавају ослобађање трансмитера из постганглијских симпатичких неу-рона, други празне депое норадреналина у нервним завр-шецима (нпр. резерпин), а трећи смањују синтезу норадре-налина (метирозин).

Гванетидин бива прузет у завршетке адренергичких неурона истим механизмом којим се преузима норадреналин. У самим завршецима он затим спречава ослобађање норадре-налина, у моменту када акциони потенцијал доспе до завр-шетка. Гванетидин се користи за лечење тешке хипертензије, која не реагује на друге лекове.

Резерпин блокира транспорт норадреналина и допамина из цитоплазме у пресинаптичке везикуле, због чега они бивају разграђени под дејством моноамино-оксидазе. Крајњи ефекат је смањење количине неуротрансмитера и ослабљена трансмисија у симпатичком нервном систему, као и у допаминергичким и норадренергичким путевима у мозгу. Резерпин се некада кори-стио као лек за теже облике хипертензије, али је због нежеље-них ефеката повучен из употребе.

Због блокаде допаминергичких путева у мозгу, резерпин може изазвати депресију, седацију, ноћне море и мисли о самоубиству. Могућ је и екстрапирамидни синдром. Као и гванидин, резерпин изазива конгестију носне слузокоже, импотенцију, повећану секрецију киселине у желуцу и пролив (због превладавања парасимпатикуса).

Метирозин (алфа-метил тирозин) блокира ензим тирозин-хидроксилазу, чиме је онемогућена синтеза норадреналина и адреналина. Користи се изузетно ретко, код пацијената са феохромоцитомом који је

иноперабилан. Примењује се орал-ним путем; не метаболише се, већ се неизмењен излучује урином.

Главна нежељена дејства метирозина су седација, конфу-зија, дезоријентација и конгестија слузокоже носа.

Периферна блокада симпатикуса се постиже и применом **β-блокатора или α-блокатора.** Бета-блокатори (пропранолол, метопролол) смањују минутни волумен срца и ослобађање ренина у бубрегу, што доводи до пада периферног отпора услед пада нивоа ангиотензина 2 у крви. Они се највише користе за терапију хипертензије код млађих особа, са здравим мио-кардом.

Услед свог негативног инотропног и негативног дромо-тропног дејства, у већим дозама код старијих особа са боле-сним срцем могу довести до срчане инсуфицијенције или неког облика блока спровођења импулса. Треба их избегавати код болесника са бронхијалном астмом, дијабетесом и артериоскле-розом на екстремитетима, јер блокирајући β-рецепторе доводе до бронхоконстрикције, инхибиције ослобађања инсулина и вазоконстрикције артерија екстремитета. Ипак, бета-блокатори се најчешће добро подносе.

Комбинације бета-блокатора са диуретицима или вазоди-лататорима су се показале веома ефикасним у пракси. Поред тога, бета-блокатори сузбијају нежељено дејство вазодилата-тора: рефлексну тахикардију.

Алфа блокатори (користе се пре свега селективни α_1-блокатори, празосин, теразосин и урапидил) доводе до вазодилатације артерија и артериола, пада периферног отпора и пада крвног притиска. Такође, услед блокаде α-рецептора у зидовима венула и вена, смањује се прилив венске крви у срце, а тиме и ударни волумен. Мада знатно ређе него неселективни α-блокатори, и ови лекови могу довести до рефлексне тахикардије услед смањења активације барорецептора у луку аорте и каротидном синусу. Сем тога, ремете нормалну ејакулацију и могу довести до ретенције течности због слабијег протока крви кроз бубреге. Користе се за лечење умерене хипертензије, обично у комбинацији са лековима који делују другачијим механизмом. Болеснику коме пропише празосин, лекар мора да објасни да прво почне са малом дозом (1 mg) коју треба да узме непосредно пред спавање; ако не уради тако, може настати снажна хипотензија после прве дозе (јер се организам још није прилагодио), па чак и синкопа (губитак свести услед наглог смањења протока крви кроз мозак).

Добра страна алфа-блокатора је њихов повољан ефекат на липиде у крви. Корисно је комбиновати ове лекове са тиа-зидним диуретицима и бета-блокаторима, јер први спречавају ретенцију воде и натријума, а други

рефлексну тахикардију.

Урапидил се једини од лекова из ове групе примењује парентерално, за лечење хипертензивне кризе. Због својих додатних централних дејстава (чији механизам још није јасан) овај лек не изазива рефлексну тахикардију, што је велика предност.

Смањење интраваскуларног волумена се постиже при-меном диуретика, најчешће **тиазида или диуретика Хенлеове петље**. Овај ефекат је пролазан, тако да после неколико недеља долази до повратка интраваскуларног волумена на почетни ниво. Ипак, заостаје хипотензивно дејство, вероватно због директног вазодилататорног дејства диуретика. Диуретици се обично користе за лечење благе хипертензије код старијих особа. Када се они примењују, треба контролисати ниво јона K^+ у крви; ако дође до хипокалемије, потребно је применити препарат калијума оралним путем. Тиазиди могу погоршати гликемију код дијабетичара, а хиперурикемију код особа скло-них гихту. Ако пацијент има инсуфицијенцију бубрега, треба користити само диуретике Хенлеове петље, јер тада тиазиди нису ефикасни.

Неколико година уназад **диуретици који блокирају рецепторе за алдостерон** су добили одобрење да се могу користити за лечење хипертензије резистентне на антихипертензиве прве линије (бета-блокатори, тиазидни диуретици, блокатори канала за калцијум и инхибитори ангиотензин конвертујућег ензима или блокатори рецептора за ангиотензин 2). У ову групу лекова спадају **спиронолактон, езаксеренон и финеренон**. Они се примењују као додатна терапија на постојећу комбинацију три антихипертензива прве лоиније (дакле као четврти лек).

Вазодилатацију лекови изазивају директно или инди-ректно. Директно на артерије и артериоле делују миноксидил, хидралазин, диазоксид и блокатори калцијумских канала; ни-тропрусид-натријум делује и на артерије и на вене. Вазоди-лататори се користе за лечење умерене и тешке хипертензије, али само уз диуретике (ако се користе самостално, доводе до ретенције течности услед смањеног протока крви кроз бубреге). Пожељно је примењивати истовремено и неки бета-блокатор који би спречио појаву рефлексне тахикардије; услед снажне вазодилатације смањи се активност барорецептора, па примену само вазодилататора прати тахикардија.

Миноксидил отвара K^+ канале и хиперполарише мем-брану глатких мишићних ћелија крвних судова доводећи до њихове релаксације. Миноксидил се користи за лечење тешке, резистентне хипертензије. Добра страна свих вазодилататора је у чињеници да су они увек активни, без обзира на механизам настанка хипертензије

Осим рефлексне тахикардије, миноксидил изазива конге-стију носне слузокоже и главобољу. Такође појачава раст длака, што код женских особа може резултирати појачаном ма-љавошћу. Овај ефекат на длаке је искоришћен за израду разних лосиона (чији састојак је и миноксидил) који поспешују раст косе код ћелавости.

Хидралазин је други вазодилататор који се примењује орално. Делује тако што отвара канале за јон калијума у мембрани глатких мишићних ћелија, и што ослобађа азот-моноксид из ендотелних ћелија (који затим делује релаксантно на глатке мишиће).

Хидралазин се добро апсорбује после оралне примене. Метаболише се у јетри, прво хидроксилацијом, а затим глукуронидацијом и ацетилацијом. Највећи део лека ипак пролази кроз процес ацетилације, која се обавља не само у јетри већ и у слузокожи танког црева. Постоје особе које имају оштећене гене који регулишу процес ацетилације, тако да је количина ензима који обавља ацетилацију премала. Код таквих особа (тзв. "спори ацетилатори") хидралазин се знатно спорије елиминише, па је његово дејство продужено и појачано. Метаболити хидралазина и мала количина неизмењеног лека (10%) се елиминишу урином. Дејство хидралазина траје 6 часова.

Хидралазин, као и остали вазодилататори, смањује пери-ферни отпор протицању крви. Препоручује се његова истовре-мена употреба са диуретиком (ради превенције ретенције натријума) и бета-блокатором (ради превенције рефлексне тахикардије).

Нежељена дејства хидралазина обухватају главобољу, црвенило лица, конгестију носне слузокоже и рефлексну тахи-кардију. Ако се користи дуже, код једног броја пацијената изазива стање слично системском лупусу еритематодесу.

Нитропрусид-натријум повећава количину cGMP-а у глатким мишићним ћелијама, што доводи до њихове релак-сације. Он релаксира и артерије и вене, тако да делује хипотензивно, али и смањује прилив крви у срце. Зато делује повољно и код хипертензије, и код акутне срчане инсуфи-цијенције. Нитропрусид-натријум се користи за лечење хипертензивне кризе у виду и.в. инфузије. Он се спонтано разграђује у крви, тако да му дејство брзо престаје; то је разлог због кога се примењује у виду интравенске инфузије. Променом брзине инфузије можемо снизити или повећати крвни притисак. По престанку инфузије ефекат лека се губи за 2-3 минута.

Посебан проблем код примене нитропрусид-натријума представља нагомилавање цијанида и тиоцијаната који се ства-рају разградњом овог

лека. Цијаниди доводе до метаболичке ацидозе, диспнеје, главобоље и губитка свести. Тиоцијанати могу проузроковати делирантно стање. Да се то не би дого-дило, брзина инфузије не треба да буде већа од 10 μg/kg/min.

Диазоксид је хемијски сродан тиазидним диуретицима, али уместо до повећаног излучивања натријума, доводи до ретенције натријума и воде. Изазива релаксацију глатких ми-шићних ћелија артеријских крвних судова тако што отвара ка-нале за калијум. Тиме се постиже хипотензија, али уз рефлексну активацију симпатикуса.

Диазоксид се примењује интравенски, за лечење хипер-тензивне кризе. После примене, хипотензивни ефекат почиње за 5 минута, и траје до 12 часова. Пошто ће примена диазоксида изазвати рефлексну активацију симпатикуса, особама са коронарном болешћу треба истовремено дати и бета-блокатор, који ће спречити дејство симпатикуса на срце.

Због сличности са тиазидима, диазоксид има и следећа нежељена дејства: хипергликемију и хиперурикемију.

Блокатори калцијумских канала (амлодипин, нифедипин, дилтиазем) се као вазодилататори користе за лечење благе хипертензије. Одлично се подносе. Нифедипин се може користити и за лечење лакших облика хипертензивне кризе. Тада се примењује сублингвално, у дози од 10-20 mg.

Индиректну вазодилатацију изазивају лекови који блокирају систем ренин-ангиотензин. Постоје три групе ових лекова: лекови који инхибирају ангиотензин-конвертујући ензим (конвертаза, пептидил-дипептидаза), лекови који блоки-рају рецепторе за ангиотензин 2 и лекови који инхибирају дејство ренина. Лекови који инхибирају конвертазу називају се инхибиторима ангиотензин-конвертујућег ензима, или кратко АЦЕ-инхибиторима. Овај ензим се налази у ендотелу плућа и претвара ангиотензин 1 у ангиотензин 2, једну од најјачих вазоконстрикторних супстанци, а такође разграђује брадикинин (пептид са изразитим вазодилататорним деловањем). Услед пада нивоа ангиотензина 2 и пораста нивоа брадикинина после примене каптоприла, еналаприла, рамиприла, лизиноприла, квинаприла и других лекова из ове групе, долази до вазодилатације, пада периферног отпора и снижења крвног притиска. Ови лекови такође повећавају минутни волумен срца, тиме што смањују и претходно и накнадно оптерећење срца; смањује се и дебљина миокарда, тј. повлачи се хипертрофија.

Каптоприл се примењује оралним путем. Хипотензивно дејство почиње после 15 минута, достиже максимум после 45 минута, и траје око 6-8 часова. Лек се инактивира у бубрезима.

Ови лекови се користе за лечење благе до умерене хипертензије, али само под условом да се претходно искључи постојање стенозе бубрежних артерија; у случају да стеноза постоји, блокатори конвертазе могу изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију. Осим за лечење хипертензије, блокатори конвертазе се користе и за лечење срчане инсуфицијенције. Тада се комбинују са тиазидним диуретицима, јер таква комби-нација поред адитивног ефекта на срчану инсуфицијенцију има још једну предност: тиазиди доводе до хипокалемије, а АЦЕ-инхибитори теже да подигну ниво калијума у серуму, па концентрација калијума остаје у границама нормале.

АЦЕ-инхибитори су посебно корисни код особа које поред хипертензије или срчане инсуфицијенције имају и дија-бетес мелитус тип 1. Они успоравају прогресију нефропатије, и одлажу појаву инсуфицијенције бубрега.

Каптоприл, као старији препарат, има више нежељених дејстава: изазива неутропенију, метални укус, едем и погор-шава астму. Еналаприл, рамиприл, цилазаприл, квинаприл, фосиноприл и други новији препарати немају токсично дејство на костну срж. Због блокаде синтезе ангиотензина 2, смањује се синтеза алдостерона, тако да ови лекови могу довести до хиперкалемије. Међутим, нежељено дејство због кога боле-сници најчешће одустају од даљег узимања лека је упоран сув кашаљ (пошто конвертаза која нормално разграђује бради-кинин у респираторном тракту више не функционише, бради-кинин се накупља и изазива кашаљ).

АЦЕ-инхибитори могу дати при првим дозама изражену хипотензију, па се зато лечење увек почиње мањим дозама. За време њихове примене неопходно је пратити функцију бубрега и смањити дозу ако се иста погорша. Због могућности да изазову ангиоедем (услед накупљања брадикинина), АЦЕ-инхибиторе не треба користити код особа са урођеним или идиопатским ангиоедемом.

Такође, АЦЕ-инхибиторе не треба користити код труд-ница, јер делују тератогено и фетотоксично.

Однедавно се за лечење хипертензије и срчане инсуфицијенције користе и блокатори AT_1 рецептора за ангиотензин 2, лосартан, валсартан, телмисартан, епросартан, кандесартан и ирбесартан. Ови лекови се за сада дају само *болесницима који су претходно успешно лечени блокаторима конвертазе, али су морали да терапију прекину због упорног кашља.* У једној од клиничких студија 150 mg/дан ирбесартана је после 6 недеља довело до средњег снижења систол-ног/дијастолног притиска за 10/5 mmHg. Нежељена дејства ових лекова су хипотензија, хиперкалемија и појава ангиоедема. Треба их опрезно примењивати ако постоји стеноза реналних

артерија! (видети инхибиторе конвертазе!) Такође, контраиндиковани су у току трудноће, због тератогеног и фетотоксичног дејства.

Сви блокатори AT1 рецептора се примењују оралним путем. Лосартан и кандесартан се у јетри трансформишу у активне метаболите, док остали лекови из ове групе немају активних метаболита. Најкраће траје дејство лосартана (6-8 часова), а најдуже телмисартана.

Алискирен је лек који инхибира дејство ренина на ангиотензиноген, и тиме спречава синтезу ангиотензина 1. Алискирен по ефикасности у лечењу хипертензије не заостаје за АЦЕ-инхибиторима, бета блокаторима, диуретицима и блокаторима канала за калцијум. Може се користити самостал-но, или у комбинацији са диуретицима, бета блокаторима или блокаторима канала за калцијум. Примењује се оралним путем, једном дневно. Често нежељено дејство алискирена је хиперка-лемија, а понекад се може јавити **погоршање функције бу-брега**, посебно код особа које су у хиповолемији, имају дијабетес, болест јетре или већ оштећену функцију бубрега. Такође, алискирен може изазвати ангиоедем.

Алискиренсеслабоапсорбујеиздигестивногтракта(биоискористљивост је 2-3%), али добро продире у ткива. Највећим делом се неизмењен излучује преко столице, а око 1.4% орално унете дозе се метаболише на цитохрому CYP 3A4. Време полу-елиминације алискирена је око 40 сати, што омогућава да се користи у једној дневној дози.

Избор антихипертензива

Избор антихипертензива пре свега зависи од карактери-стика сваког појединог болесника: морају се поштовати при-дружена обољења или стања код болесника која утичу на ефикасност и нежељена дејства лекова.

Благу хипертензију (стадијум 1) обично лечимо једним леком; умерену до тешку хипертензију (стадијум 2) лечимо комбинацијом два или више препарата који делују различитим механизмом. Код резистентне хипертензије, која не реагује ни на примену три лека прве линије, додајемо и четврти лек из групе блокатора рецептора за алдостерон.

Лечење хипертензије код посебних врста болесника

Код старих особа антихипертензиве треба примењивати ако је дијастолни притисак већи од 90 mmHg или систолни при-тисак већи од 160 mmHg у току 6 месеци опсервације. Лекови избора за старе болеснике су тиазидни диуретици; ако се не постигне ефекат додају се β-блокатори.

Код дијабетичара зависних од инсулина лекови избора за лечење хипертензије су АЦЕ-инхибитори, зато што успоравају прогресију нефропатије. АЦЕ-инхибитори се чак дају и болесницима са дијабетесом тип 1 који имају нормалан крвни притисак, под условом да постоји протеинурија. Дијабетичаре са типом 2 болести можемо успешно лечити тиазидима, β-бло-каторима, блокаторима калцијумских канала или АЦЕ инхи-биторима.

Код бубрежне инсуфицијенције тиазидни диуретици че-сто не делују, па је потребно примењивати диуретик Хенлеове петље.

У трудноћи, лек избора за лечење хипертензије је метил-допа, јер носи најмањи ризик од настанка урођених аномалија. Осим тог лека, може се користити нифедипин; β-блокатори се могу применити само у првом триместру трудноће. За лечење скокова крвног притиска у склопу прееклампсије користимо хидралазин.

Лечење хипертензивне кризе

Нагли скок крвног притиска може бити без симптома, када се такво стање назива „*хипертензивно хитно стање*", или је праћен неуролошким испадима или акутним оштећењем срца или бубрега, када се такво стање назива „*хипертензивна криза*". Хипертензивно хитно стање се може лечити ван болнице, оралном применом АЦЕ инхибитора (нпр. каптоприл 25 милиграма), нифедипина у виду ретардне оралне формулације (20 mg) или лабеталола (200-400 милиграма). Ови лекови делују релативно кратко, зато треба по снижењу притиска започети хроничну терапију. Никако не треба настојати да се крвни притисак спусти нагло, до нормалних вредности, јер то може начинити више штете од користи. Нагли пад крвног притиска може довести до исхемије виталних органа и појаве симптома.

Пацијента са хипертензивном кризом треба одмах хоспитализовати, најбоље у јединици интензивне неге, и применити парентералне антихипертензиве: нитропрусид натријум, лабеталол или урапидил.

Табела 10. Дозе најчешће коришћених антихипертензива

Лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Пропранолол	орално	80 mg	12 часова
Метилдопа	орално	500 mg	12 часова
Празосин*	орално	3 mg	8 часова

Нифедипин	орално	10 mg	8 часова
Хидралазин	орално	10 mg	6 часова
Еналаприл	орално	2.5 mg	12 часова
Диазоксид**	и.в.	100 mg	15-30 минута, укупна доза не сме прећи 300 mg
Нитропрусид-натријум**	и.в. инфузија	1-5 μg/kg/min	Инфузиона боца и систем морају бити тамно обојени јер је овај лек осетљив на светлост

*   Прва доза мора бити мала (1 mg), и узима се непосредно пред спавање због ризика од превелике хипотензије.

**   Користи се за терапију хипертензивне кризе.

ЛЕЧЕЊЕ ПЛУЋНЕ ХИПЕРТЕНЗИЈЕ

Плућна хипертензија је проузрокована повишеним отпо-ром протицању крви кроз мрежу плућне артерије. Болесници постају диспноични при напору; временом, због високог при-тиска у плућној артерији, долази до инсуфицијенције десне ко-море. Без лечења, болесници могу да поживе свега неколико го-дина. Код већине болесника повишен је ниво ендотелина 1 у серуму, пептидног паракриног фактора који доводи до вазокон-стрикције.

За лечење плућне хипертензије користе се четири групе лекова: блокатори рецептора за ендотелин 1, лекови који повећавају концентрацију цикличног гуанозин-монофосфата (cGMP), аналози простагландина и блокатори активина А и других лиганада из суперфамилије трансформишућег фактора раста бета (TGF beta).

Тренутно су у употреби три блокатора ендотелинских рецептора: **бонсетан**, који неселективно блокира ендотелинске А и Б рецепторе, и **амбрисентан и мацитентан**, који селективно блокирају углавном ендотелинске А рецепторе. Досадашња искуства са бонсетаном су показала да га треба користити код примарне плућне хи-пертензије и код плућне хипертензије узроковане склеродермом. Лек смањује диспнеју, болесници су у стању да се дуже крећу, и погоршања су ређа. Четири године од увођења бонсетана у терапију преживи око 85% болесника. Примењује се

оралним путем.

Нежељена дејства бонсетана су озбиљна: 11% болесника има повишене трансаминазе, а 6% болесника добије анемију. Код неких болесника се јављају хипотензија, црвенило коже и лупање срца.

Предност амбрисентана и мацитентана је у њиховој селективности за А рецепторе, јер активација ендотелинских Б рецептора доводи до стварања вазодилататора азот моноксида и простациклина. Међутим, њихови ефекти у клиничким студијама су били веома слични ефектима бонсетана. Примењују се оралним путем, и имају слична нежељена дејства као бонсетан: повишавају ниво трансаминаза, изазивају анемију и доводе до настанка периферних едема. Ипак, изгледа да мацитентан има нешто мању хепатотоксичност од друга два лека.

Од лекова који повећавају концентрацију cGMP-а прво су почели да се користе инхибитори фосфодиестеразе тип 5: **силденафил и таладафил**. Они смањују диспнеју и омогућавају дуже кретање болесника, али још нема доказа да утичу на дужину преживљавања. Предност им је у оралној примени и слабо израженим нежељеним дејствима. Од скоро је у терапију ушао лек који директно стимулише гуанилат-циклазу да ствара више cGMP-а: **риоцигват**. Риоцигват се показао ефикаснијим од инхибитора фосфодиестеразе, јер повећава квалитет живота пацијената и омогућава дуже кретање. Једино озбиљно нежељено дејство овог лека уочено до сада је повећана учесталост хемоптизија. Риоцигват се примењује оралним путем.

Аналог простациклина, **илопрост**, се примењује у виду инхалације. Он дилатира артериоле и венуле, смањује агрега-цију тромбоцита и смањује пермеабилност капилара. Илопрост се инхалира 5-6 пута дневно, повећава функционални капа-цитет болесника са плућном хипертензијом, проређује погор-шања, али нема доказа да утиче на преживљавање. Од неже-љених дејстава, илопрост изазива хипотензију, кашаљ, главо-бољу, а ретко бронхоспазам и крварење из пептичког улкуса.

Епопростенол је простагландин кога стварају ендотелне ћелије. Епопростенол инхибира агрегацију тромбоцита и делује вазодилататорно на крвне судове плућне циркулације. Примењује се у виду интравенске инфузије код пацијената који нису реаговали на друге лекове за плућну хипертензију. Епопростенол доводи само до функционалног побољшања код болесника са плућном хипертензијом. Од нежељених дејстава изазива главобољу, црвенило лица и тромбоцитопенију.

Блокатори активина А за сада имају само једног представника – **сотатерцепт - цсрк**. Блокирајући активин А и друге лиганде из TGF beta

суперфамилије сотатерцепт смањује пролиферацијиу ендотелних ћелија, чиме смањује отпор протоку крви у плућној циркулацији. То је први одобрени лек за плућну хипертензију који има потенцијал да успори напредовање ове болести. Најозбиљнија нежељена дејства сотатерцепта су ***еритроцитоза, тромбоцитопенија и крварење***.

ДИУРЕТИЦИ

Диуретици су лекови који повећавају излучивање мо-краће, и који се примењују са циљем да уклоне вишак екстра-ћелијске течности, заједно са њеним електролитима. Према механизму дејства деле се на неколико група:

Тиазидни диуретици. Ови лекови, хемијски сродни сулфонамидима, се луче у проксималним тубулима (као слабе киселине, користе анјонски систем тубуларне секреције), до-лазе до дисталних тубула и тамо блокирају реапсорпцију јона Na^+ и Cl^- (блокира се тзв. ко-транспорт натријума и хлора). Ови јони са собом повлаче воду, што резултује повећањем количине урина. У покушају да задрже што више натријума, завршни делови дисталних тубула и сабирни каналићи размењују јоне Na^+ за јоне K^+, тако да примена тиазида доводи до хипока-лемије. Тиазиди се користе за лечење блажих едема (код срчане инсуфицијенције, цирозе и сл.) и благе хипертензије. Пошто смањују секрецију калцијума у бубрегу, могу се користити и за лечење бубрежне калкулозе. Такође, тиазидни диуретици могу парадоксално смањити излучивање разређене мокраће код нефрогеног дијабетес инсипидуса. Слично као тиазиди (хлор-тиазид, политиазид, хидрохлортиазид, метиклотиазид) делују индапамид, метолазон, хлорталидон и кинетазон. Њих нази-вамо "тиазидима сличним" диуретицима, који у свом молекулу немају бензотиадиазински прстен, али делују исто као тиазиди. Осим хипокалемије, у нежељена дејства ових лекова спадају хипергликемија, хиперлипидемија и хиперурикемија. Изузетно, индапамид не изазива хипергликемију.

Максимални ефекат тиазидних диуретика (који се по-стиже са максималним дозама), у погледу количине урина, до-стиже око 5% ултрафилтрата, тј. течности која се профилтрује у гломерулима. То практично значи да они могу повећати излучивање урина за свега неколико литара.

Тиазидни и њима слични диуретици се после оралне примене брзо апсорбују, и почињу са видљивим дејством већ после један час. Највећим

делом елиминишу се у мокраћи, али се један део унете дозе излучује у жуч, користећи механизам за секрецију жучних киселина; тај пут елиминације постаје по-себно значајан код инсуфицијенције бубрега. Дејство тиазидних диуретика траје у просеку до 12 часова, тако да се већина ових лекова примењује у једној дневној дози.

Интересантно је да су тиазидни диуретици корисни у лечењу нефрогеног инсипидног дијабетеса. Они смањују уме-рено гломеруларну филтрацију, а тиме и излучивање воде, што донекле може поправити стање болесника.

Диуретици Хенлеове петље. Лекови из ове групе (фуросемид, буметанид, торсемид и етакринска киселина) се такође луче у проксималном тубулу, али делују на усходни, дебели крак Хенлеове петље спречавајући реапсорпцију Na^+, K^+ и Cl^-. Инхибирају транспортер који реапсорбује заједно један јон Na^+, један јон K^+ и два јона Cl^-. Чак 20% натријума који се профилтрује у гломерулима се реапсорбује овим транспор-тером.

Диуретици Хенлеове петље су знатно ефикаснији од тиа-зида. Користе се за лечење тежих едема, за умерену и тешку хипертензију, за лечење едема плућа услед инсуфицијенције левог срца и за лечење хиперкалцемије (јер смањују реап-сорпцију Ca^{++}) уз примену инфузије физиолошког раствора. Некада ови диуретици, ако се примене довољно рано, могу спречити настанак акутне бубрежне инсуфицијенције услед хемоглобинурије (нпр. код трансфузионих реакција) или мио-глобинурије (код краш-синдрома). Повећавајући проток при-марног урина кроз тубуле они могу бар део хемоглобина и миоглобина "испрати" из бубрега и спречити запушење тубула. Диуретици Хенлеове петље изазивају хипокалемију, пролазно оштећење слуха (ако се примењују пребрзо интравенским пу-тем), хиперурикемију (пораст нивоа мокраћне киселине) и хипергликемију. Једино етакринска киселина (чији молекул нема сличности са осталим диуретицима из ове групе и сулфо-намидима) не изазива хипергликемију. Ако се предозирају, настају тешка хипотензија и поремећај свести због електро-литског дисбаланса.

За разлику од тиазида, диуретици Хенлеове петље могу да делују и код особа са инсуфицијенцијом бубрега.

Сви диуретици из ове групе се могу примењивати и орално, и парентерално. Њихов ефекат почиње брзо, 5 минута после интравенске примене, а 30 минута после оралне примене. Максимална диуреза се постиже после 2 часа, а ефекат траје 6-7 часова. У високом проценту су везани за протеине плазме. У урин се излучују већином тубуларном секрецијом; једна тре-ћина дозе лека се излучује у жучи. Диуретици Хенлеове петље се не метаболишу у јетри у значајној мери.

Инхибитори карбоанхидразе. Ацетазоламид и њему слични лекови (метазоламид, дихлорфенамид) инхибирају ензим карбоанхидразу који у проксималним тубулима омогу-ћава реапсорпцију бикарбоната. Бикарбонати заостају у лумену тубула, повлаче за собом јоне Na^+ и молекуле воде и доводе до благог повећања диурезе. Диуретичко дејство ацетазоламида је слабо (највише се може излучити око 5% јона натријума који су профилтровани у гломерулима) и пролазно (губи се после неколико недеља), тако да се овај лек и не користи као диу-ретик. Користи се пре свега за лечење глаукома (јер смањује стварање очне водице), панкреатитиса (јер смањује стварање панкреасног сока) и за превенцију висинске болести. Изузетно, епилептички напади који се код жена јављају у време мен-струације добро реагују на ацетазоламид. Нежељена дејства ацетазоламида су хиперхлоремијска ацидоза, хипокалемија (поред инхибиције карбоанхидразе смањује се реапсорпција јона калијума у дисталном тубулу и сабирним каналићима) и неуролошки поремећаји (парестезије, конфузија, атаксија, трнци у екстремитетима, губитак апетита).

Диуретици који штеде калијум. Лекови из ове групе делују на сабирне каналиће бубрега где ометају реапсорпцију Na^+ и излучивање K^+. То чине или блокадом рецептора за алдостерон, хормон коре надбубрега одговоран за ресорпцију Na^+ и излучивање K^+ (спиронолактон, еплеренон, езаксеренон и финеренон), или блокирају канале за Na^+ у сабирним каналићима (триамтерен и амилорид). Диуретици који штеде калијум такође инхибирају секрецију јона водоника (H^+) у сабирним каналићима.

Спиронолактон се користи за лечење примарног (Конов синдром) и секундарног хипералдостеронизма (код цирозе јет-ре, нефротског синдрома, резистентне хипертензије и конгестивне срчане инсуфицијенције). Триамтерен и амилорид се користе када услед претходне примене тиазида или диуретика Хенлеове петље постоји ризик од хипокалемије; врло често се већ од почетка терапије користе лековити препарати који садрже комбинацију тиазидних диуретика и триамтерена или амилорида, чиме се спречава настанак хипокалемије.

Нежељена дејства ових диуретика су хиперкалемија, мета-боличка ацидоза (јер инхибиција реапсорпције Na^+ смањује излучивање осим K^+ и H^+) и неуролошки поремећаји (парестезије, депресија). Спиронолактон блокира и андрогене рецепторе, па може изазвати гинекомастију и импотенцију код мушкараца, а неправилности менструалног циклуса код жена. Еплеренон финеренон и езаксеренон знатно ређе изазивају гинекомастију и импотенцију.

Осмотски диуретици. Осмотски диуретици су супстанце које се после примене филтрују кроз гломеруле бубрега а затим не реапсорбују из лумена бубрежних тубула. Остајући у лу-мену тубула, осмотски диуретици повећавају осмоларност при-марног урина и тиме спречавају реапсорпцију воде. Резултат је излучивање велике количине разређеног урина.

Табела 11. Дозе највише коришћених диуретика

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Хидрохлортиазид	орално	50 mg	12 часова
Индапамид	орално	2.5 mg	24 часа
Фуросемид	и.в.	20 mg	12 часова
	орално	40 mg	12-24 часа
Амилорид	орално	10 mg	24 часа
Спиронолактон	орално	100 mg	24 часа
Ацетазоламид	орално	250 mg	12 часа
Манитол	20% раствор, и.в. инфузија	12.5 g	*

* Прво се примени тест-доза од 12.5 g; ако се у идућих 3 часа диуреза повећа на 50 ml/h или више, онда може да се примени још 12.5 g.

Данас се највише користи манитол као осмотски диуретик (некада су се користили и глицерол, изосорбид и уреа; глице-рол и изосорбид су се примењивали орално). Примењује се у виду интравенске инфузије. Главна индикација за његову при-мену је превенција акутне бубрежне инсуфицијенције; ефика-сан је само ако се примени довољно рано, док још постоји извесна диуреза. Обезбеђењем протока примарног урина кроз тубуле, овај лек спречава некрозу тубуларних ћелија.

Манитол такође може снизити повишени интракранијални притисак (нпр. код едема мозга) и повишени интраокуларни притисак (код глаукома). Пошто се манитол задржава у екстрацелуларном простору, он врши његову експанзију. Ре-зултат ширења екстрацелуларног простора може бити едем плућа. То је најозбиљнија компликација примене манитола. Услед претераног повлачења воде из централног нервног си-стема, могу се јавити конфузија, поремећаји вида и конвулзије.

Најзад, као диуретик се код акутне декомпензације конгестивне срчане инсуфицијенције може употребити рекомбинантни хумани B-тип натриуретског пептида (***несиритид***), који после интравенске примене доводи до натриурезе и повећане диурезе. О овом леку ће детаљније бити речи у посебном поглављу.

БЛОКАТОРИ КАЛЦИЈУМСКИХ КАНАЛА

Калцијум је неопходан за контракцију глатких мишићних ћелија и ћелија миокарда. У ове ћелије Ca^{++} улази кроз про-теинске структуре у мембрани које називамо каналима за кал-цијум. Највећи број канала за калцијум се активира (отвара) онда када се мембрана ћелије деполарише. Зато за њих кажемо да су волтажно-зависни канали. Волтажно-зависних канала за калцијум има више врста: L (најбројнији су, име су добили од енглеске речи *large* = широко, велико, јер су после активације широко и дуго отворени), T (малобројни су, име су добили од енглеске речи *transient* = привремено, јер су после активације краткотрајно отворени) и N (налазе се само на неуронима, име су добили по енглеској речи *neuronal* = неуронски), P/Q и R (последње две врсте канала за калцијум се такође налазе у нервном ткиву). Блокатори калцијумских канала прво пролазе кроз мембрану ћелије а затим се везују са цитоплазматске стра-не канала и блокирају их. Постоје три места за везивање блокатора, која се означавају римским бројевима: I место, где се везују 1,4-дихидропиридини, II место, где се везују верапа-мил и њему слични лекови, и III место, где се везује дилтиазем. Због различитих места везивања, поједини блокатори калцијум-ских канала се међусобно разликују по механизму деловања и крајњим дејствима у организму.

Дејство блокатора канала за калцијум се појачава ако се мишићне ћелије чешће стимулишу, па се такав вид блокаде назива "**блокада зависна од употребе**". Разлог за такву појаву лежи у лакшем везивању ових лекова за калцијумске канале који су или отворени, или инактивирани (стање које непо-средно претходи затварању канала).

Постоје три основне хемијске групе ових лекова: 1) **вера-памил** и њему слични 2) **1,4 - дихидропиридини** (нифедипин, нимодипин, никардипин, фелодипин, амлодипин, низолдипин, израдипин) 3) **дибензотиазепини** (дилтиазем). Блокатори кал-цијумских канала делују пре свега на срце и глатке мишиће артеријских крвних судова. У срцу имају депресивна дејства: смањују брзину спровођења у A-V чвору, смањују снагу срчане

контракције, смањују раздражљивост и фреквенцију рада срца. С друге стране, дилатирају углавном артеријске крвне судове и доводе до снижења крвног притиска. Верапамил превасходно делује на срце, а слабо на крвне судове; дихидропиридини пре свега дилатирају артеријске крвне судове а на срце слабо делују. Дилтиазем подједнако делује и на срце и на крвне судове.

Верапамил се користи за лечење преткоморских аритмија (може прекинути или спречити појаву пароксизмалне супра-вентрикуларне тахикардије), ангине пекторис (ангине на напор и вазоспастичне ангине), Рејноовог синдрома (функционално ослабљен крвоток у шакама и стопалима) и хипертензије. Оста-ли блокатори калцијумских канала се користе само за лечење хипертензије, Рејноовог синдрома и ангине пекторис (јер смањењем крвног притиска смањују оптерећење срца и потро-шњу кисеоника у миокарду, а код вазоспастичне ангине пекторис / Принзметал-ова ангина/ још и дилатирају коронарне артерије).

Блокатори канала за калцијум се не користе у лечењу срчане инсуфицијенције, јер не само да не поправљају стање болесника, већ га могу и погоршати.

За разлику од других вазодилататора, блокатори канала за калцијум не изазивају ретенцију течности, ни постуралну хипотензију.

Сви блокатори канала за калцијум се добро апсорбују из гастроинтестиналног тракта. Верапамил и дилтиазем се у јетри брзо метаболишу, већ при првом пролазу, али су њихови метаболити углавном фармаколошки активни. С друге стране, нифедипин и други 1,4 – дихидропиридини се спорије метабо-лишу, до неактивних метаболита. Пошто им је време полу-елиминације око 5-8 часова, морају се примењивати 2 – 3 пута дневно.

Блокатори калцијумских канала се одлично подносе. Рет-ко се јављају блага нежељена дејства у виду главобоље, црве-нила лица и отока ногу на нивоу малеолуса. Верапамил код старијих пацијената може изазвати опстипацију. У принципу не треба давати блокаторе калцијумских канала заједно са блока-торима β-адренергичких рецептора. Пошто оба лека успоравају спровођење кроз А-В чвор у срцу, њихова истовремена примена (посебно ако се бар један од њих даје парентерално) може довести до комплетног А-В блока). Такође, блокаторе калци-јумских канала не треба давати особама са инсуфицијенцијом срца јер је они могу погоршати услед слабљења снаге срчане контракције. Предозирање блокатора канала за калцијум резултира хипотензијом, брадикардијом и/или А-В блоком.

Када је у питању нифедипин, треба избегавати примену већих доза од

20 mg одједном, јер долази до нагле вазоди-латације, пада крвног притиска и рефлексне тахикардије; уколико болесник већ има коронарну болест, може настати инфаркт миокарда!

По својој селективности издвајају се нимодипин и флунаризин. Они делују највише на крвне судове мозга и можданица. Зато се нимодипин користи код субарахноидалне хеморагије да спречи пропратни спазам ових крвних судова, а флунаризин може да спречи и сузбије напад мигрене. Амлодипин се од осталих 1,4 – дихидропиридина разликује по постепенијем почетку и прекиду дејства, што олакшава кли-ничку примену.

Пре неколико година је откривена озбиљна интеракција блокатора канала за калцијум (пре свега амлодипина, дилтиазема, фелодипина, нифедипина и верапамила) са антибиотиком ***кларитромицином.*** Ако се пацијентима који су на хроничној терапији неким од поменутих блокатора канала за калцијум пропише кларитромицин због инфекције, он снажно инхибира цитохром 3А4 и тиме спречава метаболизам блокатора канала за калцијум, повећавајући њихову концентрацију у крви и до пет пута. Пацијент тада запада у тешку хипотензију, због које дође до акутне бубрежне инсуфицијенције.

Табела 12. Дозе најважнијих блокатора канала за калцијум

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Нифедипин	орално	10 mg	8 часова
Верапамил	орално	160 mg	8 часова

НИТРАТИ

Нитрати су лекови који у свом молекулу имају нитратну групу (NO_3). После везивања нитрата за њихов рецептор, сулфхидрилне групе рецептора редукују нитрат у нитрит и доводе до ослобађања азот-моноксида (NO), који активира гуанилат-циклазу, доводи до нагомилавања цикличног гуано-зин-монофосфата и релаксације глатких мишићних ћелија. Сматра се да циклични гуанозин монофосфат доводи до релак-сације због инхибиције ослобађања калцијума из саркопла-зматског ретикулума и инхибиције уласка калцијума у ћелију кроз L-тип калцијумских канала у ћелијској мембрани. Данас се највише од нитрата у клиничкој пракси користе нитро-глицерол, пентаеритритол-тетранитрат, изосорбид моно-

и ди-нитрат.

Ови лекови релаксирају све глатке мишиће, али се ко-ристе превасходно због дилатације венских крвних судова. Услед овог ефекта крв се накупља у венама и тако се смањује прилив у срце (тј. смањује се тзв. претходно оптерећење срца, енгл. *прелоад*). Срце сада ради мање и троши мање кисеоника. Ако је нитрате узео болесник са суженим коронарним артеријама који је имао нападе бола у грудима (артериосклеротична ангина пекторис), осетиће побољшање, јер услед смањених потреба миокарда ослабљени проток крви кроз сужене коронарке сада постаје довољан. Код вазоспастичне ангине пекторис (Принзметал-ова ангина) нитрати помажу тако што директно релаксирају коронарне артерије. Такође, од узимања нитрата користи ће имати и болесници са срчаном инсуфицијенцијом. Смањеним приливом крви у срце омогућава се миокарду да ради у оквиру својих могућности и да се не излаже додатном оштећењу због хипоксије. Зато се нитрати користе за лечење и ангине пекторис, и срчане инсуфицијенције.

Нитрати се брзо редукују у јетри до инактивних мета-болита тако да је њихово време полу-елиминације (а тиме и дејство) врло кратко (нпр. време полу-елиминације нитро-глицерола = 3-8 минута). Да би им се трајање ефекта проду-жило примењују се или сублингвално (нитроглицерол), јер тако после апсорпције не пролазе одмах кроз јетру, или у виду ретардних таблета (остали нитрати) које у дужем временском периоду ослобађају лек у цревима и тако "надокнађују" лек који се после апсорпције већ разложио. У последње време нитроглицерол се примењује трансдермално, помоћу посебног фластера који постепено отпушта лек и тако одржава кон-стантне концентрације нитроглицерола у крви током 24 часа.

После примене нитроглицерола под језик, дејство почиње за 2-5 минута, а максимални ефекат се постиже за око 10 минута. После 20-30 минута дејство се потпуно губи. Када се примени нитроглицерол под језик, пацијент треба да буде ***у полу-седећем положају***, јер ће тада ефекат бити оптималан. Изосорбид-динитрат се у јетри метаболише до два активна метаболита, изосорбид-2-мононитрата и изосорбид-5-монони-трата. Изосорбид-5-мононитрат је отпорнији на редукцију у јетри, па се може примењивати и оралним путем. Наведени активни метаболити, као и једињења која настају њиховим даљим метаболизмом, су хидросолубилни, и излучују се путем урина.

Посебан проблем код терапије нитратима представља појава толеранције на њихов ефекат. Толеранција се брзо развија, већ у току једнодневне континуиране примене. Ме-ђутим, пошто се толеранција исто

тако брзо губи после престанка примене лека, саветује се интермитентна примена нитрата. Наиме, треба их примењивати током дана, а током ноћи не; тако ће се толеранција створена преко дана изгубити током ноћи. Интермитентна примена нитрата није без опасности: рано ујутру, пре примене нове дозе нитрата, концентрација лека у крви је практично немерљива, па пацијент може добити напад ангине пекторис, посебно ако нагло устане или се узбуди. Таква појава се назива "**ефекат нултог сата**", и на њу треба скренути пажњу болеснику.

Нежељена дејства нитрата су блага и представљају последицу њиховог основног ефекта на крвне судове. Услед вазодилатације крвних судова у врату и глави јављају се главобоља и црвенило лица и врата, а услед прекомерне дилатације вена и претераног смањења венског прилива у срце могу настати тахикардија и хипотензија. Нитрати повећавају интракранијални притисак због ширења вена врата и главе, па их не треба давати особама којима прети оток можданог ткива (повреде, тумори, инфаркт мозга, крвављење у мозгу, и друго).

Слично нитратима делују нитрити, једињења која уместо нитратне имају у свом молекулу нитритну групу (NO_2). Највише коришћен представник нитрита је амил-нитрит, јако испарљива супстанца која се примењивала у виду инхалације. Нитрити се данас ретко користе јер код дуже употребе доводе до значајне метхемоглобинемије (оксидишу Fe^{2+} хемоглобина у Fe^{3+}), која се манифестује псеудоцијанозом. Нитрати знатно ређе изазивају метхемоглобинемију, али ако се орално примењују у великој дози, део те дозе се под дејством бактерија у цревима претвори у нитрите који изазову метхемоглобине-мију. Метхемоглобинемија се може лечити интравенском инфузијом метилен-плавог (1-2 мг/кг телесне тежине).

Натријум-нитрит се користи интравенским путем управо за изазивање метхемоглобинемије код пацијената отрованих цијанидима. Метхемоглобин везује за себе цијанидни јон, и тако смањује његову токсичност.

Код пацијената који су на терапији са нитратима контраиндикована је примена инхибитора фосфодиестеразе тип 5 (силденафил, таладафил, варденафил), јер може доћи до тешке хипотензије, пада коронарне перфузије и инфаркта миокарда.

Табела 13. Дозе нитрата

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал

Нитроглицерол	сублингвално	0.5 mg	за прекид напада ангине пекторис
	и.в. инфузија	10-100 μg/min	-
	трансдермално	15 mg по фластеру	24 часа
Пентаеритритол-тетранитрат	орално	10 mg	6 часа
Изосорбид-динит-рат	орално	10 mg	6 часа

АКТИВАТОРИ КАЛИЈУМОВИХ КАНАЛА

Никорандил је лек који отвара канале за калијум, дово-дећи до дилатације и артерија и вена. Индикован је за превен-цију и лечење хроничне стабилне ангине пекторис; његов ефекат је сличан ефекту других антиангинозних лекова. Користи се у другој линији терапије (када бета-блокатори и нитрати нису више ефикасни или не могу да се примене из неког разлога), углавном самостално, али се може додати пацијентима који већ примају максималну терапију, и тада показује додатан користан ефекат. Такође је користан за превенцију настанка акутног коронарног синдрома код пацијената са хроничном стабилном ангином пекторис који су раније већ имали инфаркт миокарда или операцију аорто-коронарног бај-паса.

Због опасности од претеране хипотензије и смањења при-лива крви у срце, никорандил треба опрезно дозирати. Као и код нитрата, контраиндикована је истовремена примена никорандила и инхибитора фосфодиестеразе тип 5, јер може настати тешка хипотензија са хипоперфузијом миокарда. У последњих неколико година откривено је озбиљно нежељено дејство никорандила: изазива улцерације на кожи (посебно перианалног предела) и слузокожама, које понекада доводе до настанка фистула. По престанку примене никорандила, улце-рације спонтано зацељују.

Пинацидил и кромакалим такође отварају канале за јон калијума, али нису развијени до стадијума да постану лекови са дозволом за промет.

БЕТА-БЛОКАТОРИ

Највећи део свог стимулаторног утицаја на унутрашње органе симпатички нервни систем испољава преко β-рецептора. Везивање катехоламина за β-рецепторе доводи до: убрзања ра-да срца, појачања његове контрактилности, убрзања спрово-ђења и повећане раздражљивости срца (β_1 подтип); бронходи-латације (β_2 подтип); стимулације ослобађања ренина из ћелија јукстагломеруларног апарата (β_1 подтип); повећања протока крви кроз скелетне мишиће (β_2 подтип); повећаног ослобађања инсулина и релаксације утеруса (β_2 подтип). Блокадом β-рецеп-тора у срцу и на ћелијама јукстагломеруларног апарата могу се постићи врло повољни ефекти код болесника са хипертензијом, ангином пекторис и аритмијама. За ове индикације се највише користи пропранолол, неселективни блокатор и β_1 и β_2 рецептора.

Бета блокатори се користе за лечење хипертензије код млађих особа са здравим миокардом, за лечење ангине пекто-рис (јер смањују потрошњу кисеоника), за сузбијање екстраси-стола или пароксизмалних тахикардија и за превенцију исхе-мије код болесника који су претрпели инфаркт миокарда. Про-пранолол добро продире у ЦНС и тамо стабилизује мембрански потенцијал неурона, што се у пракси показало врло корисним у лечењу есенцијалног тремора. У принципу их не треба давати заједно са блокаторима калцијумских канала јер могу довести до блока спровођења у срцу (A-V блок), посебно ако се нпр. верапамил примењује интравенски.

Посебно место β-блокатори имају у превенцији поновне појаве инфаркта миокарда. Ако примена атенолола и метопро-лола почне у акутној фази инфаркта, а ацебутолола, пропрано-лола и тимолола у раној реконвалесценцији, могућност да се јави нови инфаркт срца се смањује на једну половину.

Бета-блокатори се користе и за лечење срчане инсуфи-цијенције, јер смањују хиперактивност симпатичког нервног система. За ту индикацију се до сада највише користе мето-пролол, бисопролол и карведилол.

Поред свега наведеног, β-блокатори су корисни у лечењу тиреотоксикозе и припреми штитасте жлезде за операцију. Такође се користе за профилаксу мигренозних напада.

Бета-блокатори се осредње апсорбују после оралне примене. Неки од њих (пропранолол, метопролол) се јако брзо метаболишу у јетри, већ током првог проласка, док је код других метаболизам знатно спорији. Због осредње апсорпције и ефекта првог проласка кроз јетру, биоискористљивост већине бета-блокатора не прелази 50%. Време полу-

елиминације ве-ћине бета-блокатора је релативно кратко (3-6 часова), док код појединих достиже 24 часа (нпр. надолол); зато се већина лекова из ове групе примењује више пута дневно.

Нежељена дејства пропранолола и других бета блокатора потичу од блокаде β-рецептора у другим ткивима или самом срцу. Тако он може довести до бронхоконстрикције код астматичара (блокада β_2 рецептора у бронхијама), до погор-шања срчане инсуфицијенције и блока спровођења у срцу, до хипогликемије (код мале деце, јако старих особа и дијабетичара који узимају оралне антидијабетике), до хипертриглицери-демије и снижења HDL-холестерола, и до погоршања протока кроз екстремитете код болесника са атеросклерозом. Због продирања у централни нервни систем и додатног блока-торског дејства на канале за Na^+, пропранолол може изазвати ноћне море, летаргију и депресију. Импотенција такође може бити проблем. Ова нежељена дејства се само делимично могу превазићи употребом селективних β_1 антагониста (атенолол, метопролол, бетаксолол, бисопролол и небиволол) или употре-бом β-блокатора који поседују извесну стимулаторну активност на β-рецепторе (тзв. парцијални агонисти: окспренолол, пиндо-лол и др).

Због депресивног деловања на миокард и блокаде спрово-ђења, β-блокатори су контраиндиковани код болесника са А-В блоком 2. или 3. степена.

Сви бета-блокатори показују сличну клиничку ефикас-ност. Избор лека се врши на основу разлика у додатним ефек-тима и нежељеним дејствима. Тако окспренолол, пиндолол, ацебутолол и целипролол поседују и симпатомиметски ефекат, што омогућује мању брадикардију и бољи проток крви кроз екстремитете (због стимулације β_2 рецептора у крвним судо-вима екстремитета). Атенолол, целипролол, надолол и соталол су више поларне супстанце од осталих β-блокера; зато мање продиру у ЦНС и мање изазивају поремећаје сна и ноћне море. Лабеталол, целипролол, карведилол и небиволол доводе до вазодилатације, што може бити корисно у одређеној клиничкој ситуацији. Карведилол је новији, неселективни бета-блокатор који осим бета рецептора блокира и алфа рецепторе. Због тог додатног дејства он не изазива погоршање протока кроз екстре-митете, па се може користити и код болесника са периферном артериосклерозом. Карведилол такође ређе изазива метабо-личка нежељена дејства бета блокатора. Небиволол не изазива хипертриглицеридемију и хипогликемију, али може да маскира знаке хипогликемије. Бисопролол је селективни бета 1 блокатор који је код нас последњих година постао веома популаран међу кардиолозима, јер се елиминише на начин који јако олакшава његову

примену. Бисопролол има тзв. „балансирану елиминацију", тј. елиминише се у великој мери и преко бубрега, и преко јетре. Зато се доза бисопролола не мора кориговати када пацијент има инсуфицијенцију бубрега или јетре.

Код примене β-блокатора је веома важно знати да ***се терапија не сме нагло прекинути***! Ако се то учини, срце постаје одједном преосетљиво на дејство симпатичког нервног система (зато што је у међувремену дошло до пораста броја β_1 рецептора, тзв. усходна регулација рецептора), па може доћи до повећане потрошње кисеоника и ангинозних напада, или чак инфаркта срца. Зато дуготрајна примена β-блокатора захтева њихово *постепено* укидање, кроз смањивање доза у периоду од неколико недеља.

Табела 14. Дозе неких бета-блокатора

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Пропранолол	орално	80 mg	12 часова
Метопролол	орално	100 mg	24 часова
Пиндолол	орално	15 mg	12 часова

ЛЕЧЕЊЕ АНГИНЕ ПЕКТОРИС

Лечење ангине пекторис и осталих манифестација исхе-мије миокарда се заснива на два принципа: (1) смањењу потребе миокарда за кисеоником, и (2) повећању коронарног протока кроз потенцијално исхемичан миокард. Ангина пекторис се јавља у три клиничка вида, која захтевају посебне терапијске приступе. **Ангина на напор** или "класична" ангина пекторис настаје због морфолошког сужења коронарних артерија (најчешће због атеросклерозе), тако да појачани рад срца и повећана потрошња кисеоника доводе до исхемије миокарда. **Вазоспастична ангина** (Принзметалова ангина) настаје због спазма коронарних артерија, и обично није повезана са физичким напором. **Нестабилна ангина** пекторис настаје због реверзибилног и рецидивантног запушења коронарне артерије наталоженим тромбоцитима на атероскле-ротском плаку, који је напукао према лумену крвног суда.

Код класичне ангине пекторис, велики број клиничких студија је показао да бета-блокатори, нитрати, блокатори канала за калцијум, ивабрадин и лекови који смањују бета-оксидацију масних киселина у срцу спречавају и одлажу појаву бола у грудима и депресије ST-сегмента на

ЕКГ-у приликом физичког напора. Који ће се лек изабрати за превенцију напада ангине пекторис, зависи од других карактеристика пацијента. Код пацијената са хипертензијом, најпогодније је користити бета-блокаторе или дуго-делујуће блокаторе канала за кал-цијум; код пацијената са нормалним артеријским притиском, боље је изабрати ретардне облике нитрата. Наравно, прекид напада класичне ангине пекторис се најбоље постиже сублин-гвалном применом нитроглицерола.

Ивабрадин блокира јонске канале у ћелијама сино-атријалног чвора кроз које пролази мешовита струја јона натријума и јона калијума. Резултат његовог дејства је **успорење рада срца**, чиме миокард штеди енергију и троши мање кисеоника. Користи се за превенцију напада класичне ангине пекторис самостално, или у комбинацији са бета блокаторима. Не треба га давати пацијентима са поремећајима рада синусног чвора, успореним спровођењем импулса у срцу или тешком срчаном инсуфицијенцијом. Нежељена дејства ивабрадина су тешка брадикардија, коморске екстрасистоле, фосфене (појава "свитаца" пред очима), хиперурикемија и пораст креатинина у серуму.

Ранолазин и триметазидин инхибирају ензим 3-кетоацил коензим А тиолазу у митохондријама миокарда, чиме смањују **бета-оксидацију масних киселина**. Због ове инхибиције, ћелије миокарда се преоријентишу на гликолизу, тако да им је потребно мање кисеоника него иначе (зато што глукоза има у свом молекулу више кисеоника него масне киселине). Триметазидин и ранолазин су по ефикасности у превенцији напада стабилне ангине пекторис једнаки бета-блокаторима и блока-торима канала за калцијум. Могу се користити за превенцију напада ангине пекторис самостално или у комбинацији са бета-блокатором или блокатором канала за калцијум. Нежељена дејства ових лекова обухватају продужење QT-интервала, гастроинтестиналне тегобе, поремећаје вида, зујање у ушима и блаже отоке.

Код класичне ангине пекторис уз већ поменуту терапију пацијентима треба додати мале дозе ацетилсалицилне киселине (због превенције настанка тромба у коронарним атреријама) и снизити ниво холестерола применом неког од лекова из групе статина (видети касније поглавље).

И за превенцију напада и за прекид напада вазоспастичне ангине пекторис могу се користити блокатори канала за калцијум или нитрати. Ове две групе лекова се могу и ком-биновати, ако пацијент не реагује добро на монотерапију. При-мена бета-блокатора код ове групе пацијената не доноси додатну корист.

Код нестабилне ангине пекторис, у првом акту треба применити

нитроглицерин и бета-блокаторе; ако пацијент не реагује повољно на такву терапију, могу се додати блокатори канала за калцијум. Међутим, с обзиром да је основни патоло-шки феномен код нестабилне ангине формирање тромба, у терапију обавезно треба увести антиагрегационе (аспирин, тиклопидин или клопидогрел) и антикоагулационе лекове (хепарин, нефракционисани или нискомолекуларни). Пацијент се мора интензивно пратити, како би се у случају потпуне оклузије могла применити фибринолитичка терапија или хитна перкутана коронарна интервенција.

КАРДИОТОНИЧКИ ГЛИКОЗИДИ

Кардиотонички гликозиди (дигоксин, дигитоксин) су при-родне супстанце које се добијају екстраховањем из пустикаре (Digitalis lanata и Digitalis purpurea). Енглески лекар Вилијам Видеринг је крајем 18. века први увео у званичну медицину пу-стикару, приметивши да једна траварка (коју су локални ста-новници називали вештицом) са успехом лечи срчану инсу-фицијенцију мешавином биљака, међу којима је била и пу-стикара.

Кардиотонички гликозиди блокирају Na^{+}, K^{+}, ATP-азу, главни транспортер јона у мембрани већине ћелија. Услед тога долази до благе деполаризације мембране, отварања канала за улазак јона калцијума и инхибиције транспорта Ca^{++} ван ћелије. Резултујући пораст концентрације јона калцијума у цитоплазми служи као окидач за повећано ослобађање Ca^{++} из сарко-плазматског ретикулума. Ћелије миокарда се сада ефикасније контрахују: уз исти утрошак енергије контракција има већу амплитуду. Тиме се омогућава срцу које је болесно да боље пумпа крв, па се симптоми и знаци срчане инсуфицијенције повлаче. Истовремено кардиотонички гликозиди повећавају активност парасимпатикуса (посебно n. vagus-a), због чега долази до *успоравања спровођења импулса кроз A-V чвор* и преткоморе.

Кардиотонички гликозиди се користе за лечење срчане инсуфицијенције, посебно ако је она праћена фибрилацијом или флатером преткомора. Нажалост, иако код пацијената долази до видног клиничког побољшања, кардиотоници не утичу на дужину преживљавања тих људи. Због успорења спровођења импулса кроз A-V чвор кардиотоници су корисни за контролу ритма рада комора код пацијената са атријалном фибрилацијом или флатером. Гликозиди дигиталиса се могу користити и за лечење изолованих преткоморских аритмија: флатера, фибрилације преткомора

(за успостављање синусног ритма) и суправентрикуларне пароксизмалне тахикардије. За ову последњу индикацију (суправентрикуларну тахикардију) данас се користи знатно ефикаснији лек - аденозин, у виду интравенске ињекције од 6 mg.

Кардиотоници се добро апсорбују из гастроинтестиналног тракта. Дигоксин се врло мало метаболише у јетри, и углавном се неизмењен елиминише преко бубрега ($т_{1/2}$ ~ 36 часова). Дигитоксин се после метаболисања у јетри елиминише преко жучи ($т_{1/2}$ ~ 7 дана). Оба лека се могу применити и орално и парентерално.

Да би остварили своје дејство, кардиотонички гликозиди морају постићи одређену концентрацију у крви и екстрацелу-ларној течности. Обично се каже да је болесник тада дигита-лизован. До жељене, терапијске концентрације може се стићи на два начина: (1) такозваном постепеном (спором) дигитализа-цијом, када болесник од почетка прима дозу одржавања (за дигоксин је то 0.25 mg дневно, орално), тако да се до терапијске концентрације стиже после око недељу дана и (2) такозваном брзом дигитализацијом, када болесник прими ударну дозу одмах (за дигоксин је то 0.5 mg i.v. или 0.75 mg орално) а затим наставља са дозом одржавања (за дигоксин 0.25 mg дневно, орално) тако да се до терапијске концентрације стиже одмах истог дана.

Због присуства Na^+, $К^+$, АТП-азе у већини ћелија, кар-диотонички гликозиди имају много нежељених дејстава. Она могу бити кардијална (A-V блок, коритаста депресија S-T сег-мента, појава коморских екстрасистола; често свака екстраси-стола прати нормални QRS комплекс у ЕКГ-у - такав налаз називамо бигеминија) и екстракардијална (мучнина, повраћа-ње, виђење жутог халоа око предмета, психоза).

У случају да се кардиотоници предозирају и настане право тровање, треба применити Fab фрагменте антитела која везују кардиотонике. Фрагменти се вежу за кардиотоник и тиме спре-чавају његово штетно дејство на ћелије.

НАТРИУРЕТИЧКИ ПЕПТИДИ

Натриуретички пептиди изазивају диурезу, натриурезу и вазодилатацију. Смањују се секреција алдостерона и ангиотензина 2. Последица је смањење оптерећења срца; то објашњава повишење нивоа ових пептида у серуму особа које пате од срчане инсуфицијенције. Постоје три пептида:

1. А (или атријални) натриуретички пептид, кога излучују преткоморе

као одговор на дилатацију

2. B натриуретички пептид, кога излучују коморе срца као одговор на пораст притиска на крају дијастоле

3. C натриуретички пептид, кога излучују ендотелне ћелије крвних судова

Као лек се користи рекомбинантни хумани B натриуретички пептид (BNP), који има 32 аминокиселине, под називом ***несиритид***. Индикован је за интравенско лечење акутне срчане инсуфицијенције код пацијената који имају диспнеју у мировању. Код њих несиритид побољшава диспнеју и смањује притисак у плућним капиларима.

Несиритид се мора опрезно дозирати како би се избегла претерана хипотензија, која може погоршати стање болесника. Зато му је примена контраиндикована код болесника са систолним артеријским притиском нижим од 90 mmHg. Код пацијената чија бубрежна функција зависи од стварања ангиотензина 2 и ослобађања алдостерона, несиритид може довести до скока креатинина и урее у серуму.

Несиритид се даје као интравенска ињекција од 2 μg/kg, коју следи инфузија од 0.01 μg/kg/min. Из циркулације се елиминише дејством ендопептидаза и филтрацијом у бубрезима. Време полуелиминације је 18 минута.

Модификовани рекомбинантни натриуретички пептид C се под називом **восоритид** користи за лечење ***ахондроплазије*** код деце којој епифизе још нису затворене. Везује се за рецептор тип B за натриуретске пептиде, и смањује активност рецептора за фибробластни фактор раста који иначе инхибира раст кости и хрскавице. Услед овог дејства восоритида обнавља се стварање хрскавице.

ЛЕЧЕЊЕ СРЧАНЕ ИНСУФИЦИЈЕНЦИЈЕ

Циљ лечења срчане инсуфицијенције није само смањење симптоматологије и побољшање функције срца, већ и смањење морталитета. Дигоксин је дуго био камен-темељац у лечењу срчане инсуфицијенције, али су његово место данас заузели АЦЕ-инхибитори; разлог за то је чињеница да АЦЕ-инхибито-ри поред побољшања клиничке слике смањују и морталитет, што није случај са дигоксином.

АЦЕ-инхибитори се у лечењу срчане инсуфицијенције користе у високим дозама, чак већим од оних са којима су реги-стровани. Уместо

АЦЕ инхибитора могу се користити блокатори рецептора за ангиотензин 2 (валсартан, телмисартан), који постижу исти ефекат. Уз АЦЕ-инхибиторе или блокаторе рецептора за ангиотензин 2 се често користе диуретици, и то тиазиди (ако је функција бубрега нормална) или диуретици Хенлеове петље (ако је функција бубрега ослабљена). У тежим облицима болести могуће је чак комбиновати обе врсте диуретика, или придодати спиринолактон, за кога је показано да додатно смањује смртност. Неопходно је стално праћење серумског креатинина и калијума.

Последњих година се са успехом у лечењу срчане инсуфицијенције, посебно када је смањена ејекциона фракција и постоје симптоми, користи комбинација **валсартана и сакубитрила** (валсартан је блокатор рецептора за ангиотензин 2, а сакубитрил је про-лек чији метаболит блокира ензим неприлизин, који иначе разграђује натриуретички пептид).

β-блокатори бисопролол, карведилол и метопролол се мо-гу користити за лечење стабилне срчане инсуфицијенције, посебно код дисфункције леве коморе. Њихова примена почи-ње веома малим дозама, које се пажљиво повећавају до опти-малног ефекта.

У лечењу срчане инсуфицијенције са очуваном ејекционом фракцијом данас се користе и антидијабетици **емпаглифлозин и дапаглифлозин**. Ови лекови инхибирају селективно транспортер за глукозу SGLT2 којим се глукоза реапсорбује из лумена бубрежних тубула, што је основа њиховог позитивног дејства код дијабетеса. Међутим, дапаглифлозин и емпаглифлозин инхибирају и реапсорпцију натријума у бубрежним тубулима, што смањује оптерећење организма натријумом, а тиме и претходно и накнадно оптерећење срца. Главно нежељено дејство ових лекова је повећана учесталост уринарних инфекција.

Дигоксин се данас користи само код пацијената са срча-ном инсуфицијенцијом и фибрилацијом преткомора, или код пацијената који не реагују повољно на другу терапију.

Блокаторе канала за калцијум никако ***не треба примењивати*** код болесника са срчаном инсуфицијенцијом, јер је могу погоршати и повећати ризик од смртног исхода.

Када је пацијент у **акутној** срчаној инсуфицијиенцији, може се применити **милринон**, лек који блокира специфично фосфодиестеразе у срцу, доводи до накупљања cAMP-a и повећања концентрације калцијума у цитоплазми. Све наведене промене резултирају повећањем контрактилности миокарда и бољом релаксацијом комора срца у дијастоли. Милринон такође доводи до вазодилатације у плућној циркулацији, али и системски, што додатно олакшава рад срца. Примењује се парентерално, као i.v. инфузија. Главна

опасност код примене милринона је могућност индукције коморских аритмија, па је неопходан стриктан мониторинг EKG-a и концентрације јона у серуму.

Поред милринона, акутна срчана инсуфицијенција се може лечити **добутамином**, у виду интравенске инфузије, који стимулише бета 1 рецепторе у срцу, као и **левосименданом**, леком који сензибилише тропонин C на калцијум, тако да је контракција миокарда ефикаснија уз исту потрошњу енергије. Поред тог дејства левосимендан отвара канале за калијум и доводи до вазодилатације и поштеде миокарда. У односу на милринон и добутамин левосимендан је подједнако ефикасан, а има мање нежељених дејстава, која су углавном блага (хипотензија, хипокалемија, тахикардија и ретко атријална фибрилација).

ЛЕЧЕЊЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Иницијално лечење инфаркта миокарда се спроводи при-меном кисеоника, морфина (у циљу сузбијања бола), аспирина (300 мг, због антиагрегационог ефекта) и тромболитичког лека (мора се додати у року од 12 часова после настанка инфаркта, идеално у првих 60 минута). Уз тромболитички лек се приме-њује хепарин, како би се спречила ре-тромбоза. Такође се при-мењују нитрати (ради смањења бола), β-блокатори (атенолол, метопролол) и АЦЕ-инхибитори (треба почети примену у првих 24 часова од инфаркта, под условом да је артеријски притисак нормалан; примена се затим наставља 6 недеља).

У наставку лечења инфаркта треба примењивати аспирин (75 mg/дан), β-блокатор (ацебутолол, метопролол, тимолол или пропранолол ако нема инсуфицијенције леве коморе, а карведи-лол, бисопролол или метопролол ако је дошло до попуштања леве коморе), АЦЕ-инхибитор (ако има попуштања леве коморе), нитрате (ако има ангине пекторис) и статин (ради пре-венције инфаркта миокарда).

Данас се код све већег броја пацијената са акутним инфарктом миокарда спроводе хитне **перкутане интервенције** на коронарним артеријама, које подразумевају прво коронарографију ради лоцирања места сужења артерија, а затим балон дилатацију тог места и убацивање коронарног стента (метална цевчица мрежастог зида) који спречава поновно сужење коронарне артерије. Овим интервенцијама се механички решава питање исхемије, па је терапија усмерена на примену антиагрегационих лекова који треба да спрече тромбозу и зачепљење стента. Уколико пацијент пре

интервенције није узимао орални антиагрегациони лек из групе P_2Y_{12} инхибитора, за време саме интервенције пацијенту се даје **кангрелор**, директни инхибитор P_2Y_{12} рецептора, интравенским путем. После интервенције се пацијенту даје двојна антиагрегациона терапија оралним путем (аспирин + још један антиагрегациони лек). Ова двојна терапија мора трајати најмање 6 месеци ако је стент обичан, метални, и најмање годину дана ако је стент метални, али и направљен тако да отпушта лекове из групе имуносупресива (који спречавају пролиферацију ендотела и зачепљење стента на други начин).

АНТИАРИТМИЦИ

Аритмије представљају поремећај нормалног, синусног ритма срца (око 70 – 80 откуцаја у минути, са у једнаком временским размацима). Поремећени ритам рада срца може бити сувише спор, сувише брз, или са неједнаким временским интервалима између откуцаја. Врсте аритмија су: брадикардија, срчани блок, екстрасистоле, тахикардија, флатер и фибрилација. У зависности од локализације, могу бити преткоморске или коморске аритмије.

Аритмије могу настати из два разлога: (1) због поремећаја настанка импулса, или (2) због поремећаја у спровођењу импулса. **Аритмије због поремећаја настанка импулса** на-стају због превремене деполаризације ћелија које одређују ритам срца, тј. «пејсмејкер» ћелија. Поред ћелија спроводног система, било која друга ћелија срца може под одређеним условима (хипокалемија, ацидоза, исхемија) стећи карактери-стике ћелија које се спонтано деполаришу. Тада ћелија са нај-бржом спонтаном деполаризацијом постаје абнормални пред-водник срчаног ритма, тј. фокус аритмије.

Посебан узрок аритмије због поремећаја настанка импулса је појава раних и касних пост-деполаризација (ране настају пре но што је дошло до реполаризације срчане ћелије, а касне тек пошто је настала пуна реполаризација). Касне пост-деполари-зације су последица повишене концентрације калцијума унутар ћелије, нпр. код дуже примене кардиотоничких гликозида.

Аритмије због поремећаја у спровођењу импулса подразумевају настанак блока у спровођењу импулса; блок може бити **потпун (двосмеран)**, када импулси не могу да се даље шире, или **једносмеран**, када се импулси у делу срчаног ткива *не могу ширити у једном смеру*, али

могу у супротном смеру, и то врло *успорено*. Када постоји двосмеран блок, настају аритмије познате као СА-блок, АВ-блок или блок гране Хисовог снопа. Када постоји једносмеран блок, талас деполари-зације се шири кроз нормално ткиво, док се у блокираном ткиву брзо гаси. Међутим, када талас деполаризације заобиђе блокирано место, он почиње да се шири кроз њега са друге стране,у супротном смеру. Ако је ширење деполаризационог таласа у супротном смеру *довољно споро*, он ће по изласку из места блокаде затећи здрави миокард способан да се поново деполарише. Тада настаје превремени импулс, тј екстрасистола. Цео циклус се затим понавља, да би настала нова екстрасистола, односно успоставља се тахикардија. Такав механизам настанка аритмије назива се «феномен поновног уласка» (енглески: «re-entry phenomenon”).

Антиаритмици су лекови који спречавају и лече аритмије. Они утичу на јонске канале који учествују у процесима депола-ризације и реполаризације срчаних ћелија, углавном блокира-јући их. Како се антиаритмици превасходно везују за канале који се чешће отварају, они ће снажније деловати на делове миокарда који су генератори аритмија.

Према механизму дејства антиаримици се могу поделити на 4 групе.

У **првој групи** се налазе лекови који блокирају канале за јон натријума и тако отежавају настанак деполаризације (каже се за њих да «стабилизују» мембрану). Мада они делују на Na^+ канале у свим деловима срца, знатно јаче блокирају канале у деловима срца који се чешће и лакше деполаришу - а то су управо делови срца захваћени патолошким процесом (то је тзв. блокада зависна од употребе - енглески: “use-dependent blockade”) и делови спроводног система (Хисов сноп и Пурки-њеова влакна). У зависности од тога како делују на дужину акционог потенцијала, деле се на 3 подгрупе:

Ia - лекови који продужавају акциони потенцијал и рефрактерни период (у коме се ћелије не могу поново деполарисати) - хинидин, прокаин-амид, дизопирамид и морицизин. Они успоравају фазу 0, успоравају спонтану деполаризацију у фази 4 и успоравају спровођење у срцу.

Ib - лекови који скраћују акциони потенцијал и рефрактерни период - лидокаин, мексилетин, токаинид и фенитоин.

Ic - лекови који не утичу на дужину акционог потенцијала и рефрактерни период – енкаинид, флекаинид и пропафенон.

Лекови из Ia групе су врло ефикасни, али имају доста не-жељених дејстава. Сви делују негативно инотропно и сви могу проузроковати аритмије ако се неадекватно дозирају. Хинидин има изражена централна нежељена дејства (зујање у ушима, вртоглавица и стање слично пијанству),

делује токсично на костну срж и може изазвати карактеристичну коморску та-хикардију која у EKG-у изгледа као низ шиљака - француски: «torsade de pointes"). Прокаин-амид код особа које споро разграђују овај лек (тзв. спори ацетилатори) може изазвати син-дром сличан системском lupus erythematodes-у. Дизопирамид има изражена антимускаринска нежељена дејства (сува уста, опстипација, ретенција урина, итд).

Хинидин је алкалоид из биљака врсте Cinchona (Кина-дрво), које расту у тропским пределима. Он је оптички изомер хинина, који скреће поларизовану светлост на десно. Као и хинин, хинидин има антиаритмијско, антималарично, антипи-ретичко и миорелаксантно дејство. Такође може стимулисати контракције гравидног утеруса, и испољава антихолинергичко деловање. У EKG-у пацијента који прима хинидин може се видети продужење PR, QRS и QT интервала. Због негативног инотропног и вазодилататорног дејства, хинидин изазива хипотензију.

Хинидин се користи за *сузбијање екстрасистола* у свим деловима срца, за *успостављање синусног ритма* код паци-јената са атријалном фибрилацијом или флатером (али само ако је претходно пацијент примао дигоксин, који контролише број импулса који пролазе из преткомора у коморе кроз AV-чвор; због свог антихолинергичког дејства хинидин би могао повећати пропустљивост AV-чвора и довести до опасне коморске тахикардије), за *одржање синусног ритма* после електро-конверзије атријалне фибрилације или флатера у синусни ритам, за *прекид коморске тахикардије* и за сузбијање *напада тахикардије* код Волф-Паркинсон-Вајтовог синдрома.

Најчешћа нежељена дејства хинидина су дијареја и диспепсија (јављају се у више од трећине пацијената), ошаму-ћеност (15%), главобоља и замор. У срцу хинидин може иза-звати блок спровођења импулса или провоцирати појаву коморских аритмија. Код малог броја болесника може се јавити тромбоцитопенија. Велике дозе хинидина могу довести до појаве синдрома «цинхонизам», који се састоји од следећих симптома: звоњава у ушима, главобоља, мучнина, замагљен вид, вртоглавица, конфузија. Екстремно велике дозе хинидина уводе болесника у делиријум са халуцинацијама.

Хинидин повећава концентрацију дигоксина у серуму, па се доза дигоксина мора смањити, да би се избегли његови токсични ефекти.

Прокаинамид делује директно на миокард на начин који је веома сличан хинидину. То је дериват локалног анестетика прокаина, који осим антиаритмијски, делује негативно ино-тропно и хипотензивно. Због краткотрајног дејства које захтева честу примену лека, прокаинамид се

користи код пацијената који не подносе хинидин или нису добро реаговали на њега.

Нежељена дејства прокаинамида обухватају блок спрово-ђења импулса у срцу, настанак коморских аритмија, конфузно стање (ретко), агранулоцитозу (ретко) и **синдром сличан си-стемском лупусу** (код око 30% пацијената).

<u>Дизопирамид</u> делује директно на миокард на исти начин као хинидин и прокаинамид. Поред тога, он поседује снажно антихолинергичко дејство. Као и хинидин и прокаинамид, дизопирамид делује негативно инотропно на миокард, али не изазива хипотензију. Користи се за сузбијање коморских екстрасистола и тахикардија.

Нежељена дејства дизопирамида су поремећаји спрово-ђења импулса, аритмије (посебно код особа са урођеним проду-жењем QT интервала), инсуфицијенција срца, антихолинер-гички ефекти и халуцинације (ретко).

<u>Морицизин</u> испољава ефекте на миокард који су зајед-нички за Ia и Ib групу. Он инхибира натријумове канале на та-кав начин, да је блокада израженија при већој фреквенцији деполаризације. Нема хемодинамске ефекте и не продужава QT интервал. Користи се за сузбијање коморских тахикардија. Код пацијената са инфарктом миокарда се *не користи*, јер повећава морталитет.

Лекови из Ib групе су најбезбеднији за примену од антиаритмика прве групе (немају негативно инотропно дејство на миокард), али ако се предозирају, могу изазвати ексцитацију централног нервног система (конфузија, конвулзије) и арит-мије.

<u>Лидокаин</u> преко блокаде натријумових канала доводи до смањења амплитуде акционог потенцијала и смањења реакти-билности мембране ћелија миокарда. Не утиче на брзину спровођења импулса кроз AV-чвор. У EKG-у се може запазити скраћење QT интервала. Лидокаин је индикован за сузбијање коморских аритмија код пацијената са инфарктом миокарда, као и за лечење аритмија код интоксикације кардиотоничким гликозидима.

Због мале биоискористљивости после оралне примене (30%), лидокаин се примењује само парентерално. Дејство му траје кратко (10-20 минута после интравенске примене) јер се брзо разграђује у јетри.

Лидокаин изазива поспаност код већине пацијената, док се код неких јављају парестезије, дезоријентација, психоза и конвулзије. Ретко изазива хипотензију у препорученим дозама.

<u>Фенитоин</u> има исте ефекте на миокард као лидокаин. Изазива пролазну хипотензију и делује негативно инотропно. Фенитоин се користи за лечење

коморских аритмија после инфаркта миокарда, анестезије, катетеризације срца и код исто-времене примене кардиотоничких гликозида (овде је посебно ефикасан, јер отклања депресивно дејство дигоксина на спровођење у AV-чвору). Не треба га давати пацијентима са атри-јалном фибрилацијом или флатером, јер може убрзати спрово-ђење импулса у коморе.

<u>Токаинид</u> је сличне хемијске грађе са лидокаином. Његови ефекти на миокард су слични са ефектима лидокаина. Примењује се оралним путем у лечењу симптоматских комор-ских аритмија, које нису реаговале на друге антиаритмике.

Код око 15% пацијената лек изазива ошамућеност или мучнину. Парестезије и тремор се такође јављају релативно често. Веома ретко се могу јавити озбиљна нежељена дејства, попут тромбоцитопеније, агранулоцитозе или фиброзе плућа.

<u>Мексилетин</u> делује веома слично лидокаину и токаиниду. Примењује се оралним путем за лечење коморских аритмија. Повољно делује код особа са урођеним продужењем QT интервала. Нежељена дејства мексилетина су: хипотензија, дис-пепсија, тремор, ошамућеност и поремећај координације.

Лекови из Ic групе се данас ретко користе, јер код малог (али значајног) броја болесника изазивају појаву фаталних аритмија.

<u>Флекаинид</u> блокира канале за натријум и успорава спровођење у свим деловима срца, а посебно у Хисовом снопу и Пуркињеовим влакнима. У EKG-у се може видети продужење PR интервала, QRS комплекса и QT интервала. Флекаинид делује и негативно инотропно. Користи се за лечење и комор-ских и преткоморских аритмија. Уз дигоксин, флекаинид је једини антиаритмик који се користи за лечење феталних аритмија.

Нежељена дејства флекаинида су: ошамућеност, пореме-ћаји вида, главобоља, погоршање инсуфицијенције срца и на-станак аритмија.

<u>Пропафенон</u> делује директно на миокард као флекаинид, али поседује додатно блокаторско дејство на бета-рецепторе и канале за калцијум. У преткоморама пропафенон продужава акциони потенцијал и рефрактерни период, а у AV-чвору и коморама само успорава спровођење. Успорава и рад синусног чвора. У EKG-у се види продужење PR интервала и QRS комплекса. Користи се за лечење и преткоморских и коморских аритмија, али само ако нема морфолошких промена миокарда. Код пацијената са морфолошким променама пропафенон повећава смртност због проаритмогеног дејства.

Код једне трећине пацијената пропафенон изазива мучнину и ошамућеност.

У II групи антиаритмика налазе се бета-блокатори (про-пранолол, ацебутолол, есмолол и др) који смањују аритмогено дејство симпатичког нервног система на срце.

<u>Пропранолол</u> поред блокаде бета-рецептора делује ди-ректно на миокард, слично хинидину. Успорава рад синусног чвора и спровођење у AV-чвору, преткоморама и коморама. У EKG-у се може видети продужење PR интервала. Пропранолол се користи за лечење преткоморских и коморских аритмија које су последица претеране активације симпатикуса (после инфаркта миокарда, код примене општих анестетика и слично). Заједно са дигоксином или сам, пропранолол се користи и за контролу фреквенције рада комора код пацијената са флатером или фибрилацијом преткомора. Он је и лек избора за пацијенте са урођеним продужењем QT интервала.

<u>Есмолол</u> је селективни бета1-блокатор, који делује свега 20-так минута, због брзе разградње у плазми, под дејством ензима естераза. Примењује се интравенски за брзу контролу фреквенције рада комора код пацијената са флатером или фи-брилацијом преткомора.

У III групи су лекови који продужавају акциони потенцијал и рефрактерни период, највероватније блокадом канала за K^+. То су бретилијум, соталол, дофетилид и ибутилид. Соталол осим тога блокира и бета-рецепторе. Продужењем акционог потенцијала, продужава се и рефрактерни период, тако да се *re-entry* механизам прекида. Лекови из ове групе, као и сви други антиаритмици, и сами могу понекад изазвати аритмије.

<u>Бретилијум</u> је веома ефикасан антиаритмик, који повећава праг за настанак фибрилације комора. Он такође у по-четку (1-2 часа) повећава ослобађање норадреналина из сим-патичких неурона, да би затим довео до смањења њихове активности. Бретилијум се користи за лечење најтежих коморских аритмија и олакшава успостављање синусног ритма после дефибрилације. Примењује се интравенски.

Најважније нежељено дејство бретилијума је хипотензија, која настаје због блокаде адренергичких неурона. Изазива још муку, повраћање и оток паротидних жлезда.

<u>Соталол</u> осим директног дејства на миокард блокира бета-рецепторе. Продужава трајање акционог потенцијала и рефрактерни период. Смањује систолни притисак и ударни волумен срца. Користи се за лечење и коморских и преткомор-ских аритмија. Соталол се примењује орално.

Соталол може изазвати коморске аритмије, посебно код особа код

којих је QT интервал продужен. Може изазвати и нежељена дејства карактеристична за бета-блокаторе.

<u>Дофетилид</u> селективно инхибира брзу компоненту одло-жене калијумове струје, која доприноси реполаризацији. Не утиче на спровођење кроз AV-чвор, а у осталим деловима мио-карда продужава акциони потенцијал и рефрактерни период. У EKG-у се може приметити продужење QT интервала. Лек се добро апсорбује после оралне примене. Дофетилид се користи за лечење фибрилације и флатера преткомора.

Највећи проблем код примене дофетилида је могућност настанка коморске аритмије “torsade de pointes”, због проду-жења QT интервала. Ова опасна аритмија се јавља код око 3% болесника, најчешће у првим данима терапије.

Веома сличан дофетилиду је **<u>ибутилид</u>**. Једина разлика је у томе што се он разграђује брзо у јетри, па се мора приме-њивати парентерално. Користи се за хемијску конверзију фибрилације и флатера преткомора у синусни ритам.

У IV групи антиаритмика су блокатори канала за калцијум (верапамил и дилтиазем). **<u>Верапамил</u>** блокира улазак јона калцијума кроз L-тип канала у миоците срца. Тиме успорава спонтану деполаризацију ћелија SA-чвора и успорава спровођење кроз AV-чвор. Верапамил се користи за лечење преткоморских аритмија и за успоравање фреквенције комора код постојања фибрилације или флатера преткомора.

Посебан антиаритмик је **<u>амјодарон</u>**. То је лек који се чврсто везује за многа ткива и веома споро елиминише из организма ($т_{1/2} \approx 100$ дана). Метаболише се у јетри до активних метаболита, који се излучују путем жучи. Делује на више начина: блокадом Na^+ и K^+ канала, блокадом бета-рецептора и блокадом канала за калцијум. Продужава акциони потенцијал и рефрактерни период у свим деловима миокарда. Смањује потрошњу кисеоника у срцу и изазива значајну хипотензију после интравенске примене.

Амјодарон је најефикаснији од свих антиаритмика, и има веома малу тенденцију да изазове коморску аритмију типа торсаде. Користи се код свих врста аритмија, посебно код најтежих коморских. Нажалост, лек има изражену токсичност ван срца. Може изазвати хипотиреозу (због јода који садржи у себи), замућење рожњаче, тамну пребојеност коже, опадање косе, фотосензибилизацију, тремор, ноћне море, периферну неуропатију, плућну фиброзу и оштећење јетре.

Бензофурански дериват амјодарона се назива **дронедарон**, и користи се за одржавање синусног ритма код пацијената који су раније имали атријалну фибрилацију, па је извршена конверзија у синусни ритам. Као и амјодарон, дронедарон делује на више начина: блокадом Na^+ и K^+ канала, блокадом бета-рецептора и блокадом канала за калцијум. Дронедарон се не сме давати особама које имају или су имале срчану инсуфицијенцију, јер је може погоршати, односно испровоцирати. Мање је токсичан од амјодарона, али ипак може изазвати плућну фиброзу код мањег броја пацијената.

Аденозин такође заузима посебно место међу антиарит-мицима. Делујући на своје рецепторе којих има само у прет-коморама и AV-чвору, аденозин отвара канале за калијум и тиме смањује брзину спонтане деполаризације. У AV-чвору аденозин успорава спровођење. Као интравенска болус ињек-ција, аденозин прекида преткоморске и нодалне (из AV-чвора) тахикардије. Дејство му траје свега 15 секунди, јер се брзо разграђује у еритроцитима.

Аденозин изазива кратак пораст крвног притиска, за којим следи хипотензија. Јављају се црвенило лица и бронхоспазам. Не треба га давати особама које имају AV-блок.

Контраиндикације за примену антиаритмика. Уколико постоје сметње у спровођењу импулса у срцу (AV-блок, син-дром болесног синуса и др) примена антиаритмика је контра-индикована јер долази до погоршања тих сметњи.

Табела 15. Дозе најчешће коришћених антиаритмика

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Прокаинамид	орално	500 mg	4 часа
Хинидин	орално	200 mg	6 часова
Лидокаин	i.v.	50 mg у виду болус i.v. ињекције, затим 20 μg/kg/min у i.v. инфузији	
Мексилетин	орално	300 mg	8 часова
Амјодарон	орално	600 mg	24 часа
Пропранолол	орално	20 mg	6 часова

Бретилијум	i.v.	5 mg /kg болус	1 mg/мин и.в. инфузија
Верапамил	i.v.	0.1 mg /kg	После 30 мин. поновити по потреби

ЛЕЧЕЊЕ АРИТМИЈА

Екстрасистоле се лече само ако постоји морфолошко оштећење миокарда; тада је најбоље користити β-блокаторе.

Пароксизмална суправентрикуларна тахикардија се може сузбити стимулацијом вагуса (нпр. Валсалвиним манев-ром). Ако то не успе, може се прекинути и.в. применом вера-памила; то је посебно индиковано код болесника без обољења миокарда или валвула. Друга могућност је интравенска при-мена аденозина. Аденозин има предност над верапамилом у томе што се може применити и у ситуацији где је болесник претходно примао β-блокаторе.

Атријална фибрилација и флатер. Док је код флатера терапијски циљ поновно успостављање синусног ритма, код фибрилације се тежи само контроли броја импулса који у јединици времена пролазе у коморе.

Флатер се може претворити у синусни ритам електро-шоком или употребом амјодарона или дофетилида. У оба слу-чаја, неколико месеци пре конверзије пацијента треба по-двргнути антикоагулантној терапији, како би се спречила могућност настанка емболије.

Учесталост рада комора срца код атријалне фибрилације се може контролисати β-блокатором или верапамилом код особа без срчане инсуфицијенције, док је примена дигоксина исплативија код особа са срчаном инсуфицијенцијом. Код ста-рих особа са атријалном фибрилацијом, или код оних са обо-љењима залистака или миокарда, индикована је примена орал-них антикоагуланаса, како би се спречио настанак тромба у преткоморама, а затим и емболија.

Коморска тахикардија се акутно лечи лидокаином, а када се стање стабилизује примењују се остали антиаритмици I групе или амјодарон.

Посебан ентитет представља коморска тахикардија *torsade de pointes*, коју изазивају лекови који продужавају QT интервал. Ова аритмија се прекида интравенском применом магнезијум сулфата (8 mmol Mg^{2+} током 10-15 минута).

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈЕ

После апсорпције триглицерида и холестерола из хране, у ћелијама епитела танког црева настају хиломикрони – комплек-сне честице чија се средина састоји од триглицерида и холе-стерола а површина од фосфолипида и протеина. Хиломикрони путем лимфотока доспевају у венску крв, а затим до перифер-них ткива (масног и мишићног) где их разграђује ензим липо-протеинска липаза, везана за мембрану ендотелних ћелија. Остатак хиломикрона се претвара преко IDL липопротеина (липопротеини средње густине) у LDL липопротеине (липо-протеини мале густине) који садрже много холестерола. Нор-мално, LDL се везују за своје рецепторе на хепатоцитима и бивају преузети у ћелије јетре. У случају вишка LDL (нпр. код преобилне исхране пуне холестерола), њих преузимају и ћелије интиме крвних судова. Прекомерно накупљање LDL у овим ћелијама води њиховој трансформацији у пенасте ћелије и, коначно, до смрти и настанка плака. У периоду између оброка јетра ствара VLDL (липопротеине врло мале густине) који са-држе триглицериде и холестерол. VLDL одлазе до периферних ткива која, после разградње под дејством липопротеинске липазе, снабдевају масним киселинама и глицеролом. Остатак VLDL се преко IDL претвара у LDL.

Хиперлипидемије могу бити урођене и стечене. Урођене хиперлипидемије могу предоминантно имати повишен холе-стерол или триглицериде. Нормално, ниво триглицерида у серуму треба да буде мањи од 2,5 mM/l, а ниво холестерола испод 4,4 mM/l.

Први корак у лечењу хиперлипидемије је дијета. Болесник мора да смањи унос масти испод 20% од укупне калоријске вредности оброка, а холестерол посебно испод 200 mg/дан. После 3 месеца дијете треба поново измерити концентрацију липопротеина (или бар триглицерида и холестерола) и ако су повишени треба применити медикаментозну терапију.

Хипертриглицеридемије (хиперлипидемије код којих доминира пораст триглицерида) се лече ***дериватима фибричне киселине*** (фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат). Ови лекови активирају нуклеарни рецептор који се назива “пероксизом пролифератор - активирани рецептор” (PPAR), и који повећава транскрипцију гена за липопротеинску липазу, а смањује тран-скрипцију гена за аполипопротеин C3 (који иначе инхибира липопротеинску липазу). Тиме се повећава активност липопро-теинске липазе и поспешује отклањање триглицерида из цир-кулације. Поред тог ефекта, фибрати повећавају ниво HDL честица, јер повећавају синтезу њихових аполипопротеина A_1.

Фибрати се користе за лечење урођених хиперлипидемија, код којих су повишени триглицериди: фамилијарне хипер-триглицеридемије (тип 4) и дисбеталипопротеинемије (тип 3). Код дисбеталипопротеинемије фибрати се морају користити заједно са леком који снижава ниво холестерола, нпр. са нико-тинском киселином. Такође, фибрати повољно делују на секундарну хиперлипидемију, која се јавља код пацијената са дија-бетесом тип 2.

Нажалост, деривати фибричне киселине имају доста озбиљних нежељених дејстава која им ограничавају употребу (учесталија калкулоза жучне кесе, миозитис, хепатитис, немо-гућност ерекције, мучнина). Осим тога, повишавају концен-трацију LDL, липопротеина који поспешују развој атеро-склерозе.

Фибрате не треба давати заједно са статинима, јер се пове-ћава ризик од настанка миозитиса. Такође, фибрати потен-цирају антикоагулантни ефекат варфарина.

Алтернативни лек за терапију хипертриглицеридемије је ***никотинска киселина*** (ниацин). Она смањује стварање VLDL липопротеина у јетри, поспешује преузимање LDL липопро-теина у јетри и смањује ослобађање масних киселина из масног ткива. Све ово доводи до пада и триглицерида и холестерола у крви. Такође се повећава ниво HDL честица у плазми. Зато се никотинска киселина, осим за терапију хипертриглицериде-мије, користи и за терапију хиперхолестеролемије. Самостално се користи за лечење хипертриглицеридемије тип 4, у комбинацији са статинима за лечење хиперлипидемије тип 2b, а у комбинацији са фибратима за лечење дисбеталипопротеине-мије (тип 3).

Никотинска киселина доводи до ослобађања проста-гландина и синдрома сличног грипу. Применом таблете аспи-рина 30' пре никотинске киселине, и узимањем лека са храном, може да превенира овај синдром. После дуже примене јављају се хепатитис, хипергликемија и хиперурикемија.

Хиперхолестеролемије се могу лечити и ***смолама за измену анјона*** (холестирамином или холестиполом) које се узимају орално, не апсорбују се у дигестивном тракту а везују (јонским везама) жучне киселине. Тиме се повећава излу-чивање жучних киселина преко фецеса, и смањује количина жучних киселина која после реапсорпције у илеуму поново доспева до јетре. У јетри се интензивира производња жучних киселина из холестерола, па се LDL честице појачано преу-зимају из крви јер се повећа број рецептора за LDL на хепатоцитима. С обзиром да се не апсорбују, ови препарати изузев надимања и понекад опстипације, немају значајнијих нежељених дејстава. Једино код мање деце, због отпуштања јона хлора

са смола због везивања жучних соли, може доћи до хиперхлоремијске ацидозе. Пошто се узимају у већој количини (20-так грама дневно), а непријатног су укуса, примењују се обично помешани са воћним соком.

Смоле се користе за лечење хиперлипопротеинемије тип 2а, где могу снизити ниво LDL холестерола за 25%. Смоле у лумену гастроинтестиналног тракта могу везати велики број лекова за себе, и тако омести њихову апсорпцију. Зато се други лекови не примењују један сат пре, и 4-6 часова после узимања смола.

Нову групу лекова, врло ефикасних у терапији хиперхо-лестеролемија, чине ***инхибитори хидроксиметил-глутарил-CoA редуктазе*** (HMG-редуктаза, ензим који каталише кључну реакцију у синтези холестерола, претварање хидроксиметил-глутарила у мевалонат). Они смањују синтезу холестерола у јетри, па се LDL честице из крви појачано преузимају у јетру, због повећаног броја LDL-рецептора на хепатоцитима. Ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин и други из ове групе (једним именом их називамо *статини*) значајно снижавају ниво холестерола и LDL у циркулацији.

Поред поменутог дејства, статини смањују синтезу изопрена **геранилгеранила** и **фарнезила**. Тиме се смањује везивање изопрена за бројне протеине плазме (изопренилација), и спречава њихово пролиферативно дејство на глатке мишићне ћелије у зиду артерија.

Статини се користе за лечење фамилијарне хиперхоле-стеролемије тип 2а, као и за лечење стечених хиперхолестеро-лемија. Поред тога, примењују се код особа које су прележале инфаркт миокарда, без обзира на ниво холестерола, јер је пока-зано да смањују учесталост поновног инфаркта. Таква примена се назива секундарном превенцијом.

Проблем у њиховој примени представљају нежељена деј-ства: ретка, али озбиљна рабдомиолиза и хемијски хепатитис. Пацијента треба упозорити да се јави лекару на прву појаву болова у мишићима, како би се спречио развој опсежне рабдо-миолизе, са ослобађањем миоглобина и запушењем тубула бубрега (тј. са развојем акутне инсуфицијенције бубрега). Треба избегавати истовремену примену статина и деривата фибричне киселине, јер се повећава ризик од рабдомиолизе.

Ловастатин, симвастатин и аторвастатин се метаболишу у јетри преко цитохрома P450 3A4, а флувастатин преко изоформе 2C9. Лекови и храна који инхибирају цитохром 3A4 успоравају метаболизам статина и повећавају њихову концентрацију у крви 8-10 пута. То су: итраконазол, еритроми-цин, циклоспорин и сок од грејфрута. Обрнуто, лекови који стимулишу активност цитохрома 3A4 (фенобарбитон, карба-мазепин,

рифампицин) убрзавају метаболизам статина и сни-жавају њихову концентрацију у крви. Пошто се варфарин метаболише као и флувастатин преко цитохрома 2C9, та два лека ометају један-другом елиминацију и повећавају концен-трацију у крви.

Други механизам дејства има још ефикаснији лек за снижење нивоа холестерола у крви – моноклонско антитело **еволокумаб.** Пропротеин конвертаза субтилизин/кексин тип 9 (PCSK9) је девети члан фамилије протеина „пропротеин конвертаза" који активирају друге протеине. PCSK9 се везује за LDL рецептор на ћелијама јетре и доводи до њихове интернализације и уништења. Еволокумаб је хумано моноклонско антитело које блокира PCSK9 у крвотоку, а тиме спречава разградњу LDL рецептора. Последица је повећање броја рецептора и веће преузимање холестерола из крвотока, тј. пад нивоа холестерола у крви. Еволокумаб се примењује поткожно, једном месечно, и смањује ниво холестерола у крви за чак 75% (максимални ефекат статина је око 45%). Главна нежељена дејства еволокумаба су артралгија и повећана учесталост различитих инфекција. Још један начин да се смањи деструктивно дејство PCSK9 на LDL рецепторе је инхибиција његове синтезе. Нови лек **инклисиран** је двоструки RNK ланац који омета синтезу PCSK9, и тако у крајњем повећава број LDL рецептора. Инклисиран се примењује на 6 месеци, као поткожна ињекција, што је довољно да смањи LDL холестерол у серуму за 50%. Лек се одлично подноси, и за сада нису забележена озбиљна нежељена дејства.

Посебну групу лекова представљају супстанце које спре-чавају апсорпцију масти. Први лек који се појавио из ове групе је **орлистат,** инхибитор панкреасне липазе. Спречавајући раз-градњу триглицерида у цревима, спречава и њихову апсорп-цију; тако триглиглицериди доспевају у колон дајући масне столице. Мада је орлистат показао извесну ефикасност у лечењу гојазности (годишње опадање телесне тежине је за 4 kg веће код примене и орлистата и дијете у односу на оно које се постиже само дијетом), нема клинички значајан ефекат на ниво холестерола и триглицерида у серуму.

Користан додатак уз терапију статинима је лек ***езетимиб***, који селективно инхибира апсорпцију холестерола и њему сличних фитостерола. Успешно смањује ниво холестерола, LDL липопротеина и аполипопротеина B код болесника са примарном хиперхоле-стеролемијом. Користи се увек у комбинацији са инхибиторима HMG-CoA редуктазе, јер сам није довољно ефикасан. Лек се примењује једном дневно, орално, у дози од 10 mg. Нежељена дејства су блага: замор, дијареја, бол у трбуху, болови у зглобовима и леђима, кашаљ.

Најновијилекзалечењехомозиготнефамилијарнехиперхолестеролемије је **ломитапид**, који селективно инхибира ***микрозомални преносни протеин*** у лумену ендоплазматског ретикулума. Улога овог протеина је кључна у формирању липопротеина који садрже аполипопротеин B (хиломикрони, VLDL, LDL и IDL), тако да се после примене овог лека смањује секреција у крвоток хиломикрона из црева и VLDL липопротеина из јетре. Ломитапид смањује ниво холестерола и триглицерида у крви за око 40%. Лек се узима оралним путем. Одлично се апсорбује из црева, али се у јетри метаболише на цитохрому P450 3A4 већ при првом проласку, па му је биоискористљивост после оралне примене само 7%. Липосолубилан је, и продире у сва ткива. Може да повиси ниво аминотрансфераза у серуму.

Мипомерсен је антисенс олигонуклеотид (20 нуклеинских база) који се везује ***за транспортну РНК*** што кодира аполипопротеин B. Комплекс који настане разграђује једна RNK-аза, тако да се мање ствара аполипопротеин B, а тиме и мање секретују хиломикрони и VLDL у крвоток. Лек се примењује поткожно или интравенски, једном на 3 недеље. Мипомерсен је одобрен за лечење хомозиготне фамилијарне хиперхолестеролемије, где снижава ниво триглицерида и холестерола за око 30%.Од нежељених дејстава изазива стање слично грипу после ињекције, и може повисити ниво аминотрансфераза у серуму.

Табела 16. Дозе хиполипемика

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Никотинска киселина	орално	500 mg	8 часова
Гемфиброзил	орално	600 mg	12 часова
Аторвастатин	орално	20 mg	12 часова

ФАРМАКОЛОГИЈА ХОРМОНА

ХОРМОНИ ХИПОТАЛАМУСА И ХИПОФИЗЕ

У хипоталамусу се луче супстанце које контролишу осло-бађање хормона предњег режња хипофизе.

Полипептид од 10 аминокиселина који се лучи у хипота-ламусу преко портног система доспева у хипофизу и тамо доводи до ослобађања гонадотропних хормона, фоликулости-мулирајућег (FSH) и лутеинизирајућег (LH). Овај полипептид се назива **гонадотропин-рилизинг хормон (GRH)**. GRH се ко-ристи за изазивање овулације код особа које пате од стери-литета. Да би се постигао овај ефекат, потребно је да се GRH примењује у виду интравенске инфузије, пулсно (мала доза GRH-а се убризгава сваког сата током више дана), јер само тада долази до повећања секреције FSH и LH. С друге стране, синтетски аналози GRH-a (**леупролид, госерелин, трипторелин** и др.) делују континуирано на хипофизу и доводе до супротног ефекта - смањења излучивања FSH и LH. Зато се аналози GRH-а користе за лечење карцинома зависних од полних хормона (карцином простате, карцином дојке и други), ендометриозе, хирзутизма и других оболења где је пожељно смањити ослобађање FSH и LH. Аналози GRH-а се примењују парентерално, у виду поткожне ињекције, јер су по хемијском саставу и они пептиди. После примене аналога GRH код пацијената се јављају валунге, еректилна дисфункција и гу-битак либида. Смањење излучивања FSH и LH се може постићи и блокаторима рецептора за **GRH: дегареликс, ганиреликс, цетрореликс.**

FSH се може у већој количини добити из урина жена у постменопаузи (препарат се зове **хумани менопаузални гона-дотропин HMG**) док се LH не користи као такав, већ се уместо њега употребљава **хумани хорионски гонадотропин** (хормон жутог тела и плаценте који се у великој количини налази у урину трудница hHG), који има врло слична дејства. Оба препарата се користе секвенцијално за изазивање овулације код болесница које пате од стерилитета и за стимулацију сперма-тогенезе код мушкараца. Хумани хорионски гонадотропин понекад може да доведе до спуштања тестиса који је заостао у ингвиналном каналу (неспуштени тестис). У последње време је рекомбинантном техником синтетисан хумани фоликуло-стимулирајући хормон (**rFSH**), који је у погледу ефикасности исти или нешто ефикаснији од хуманог менопаузалног гонадотропина, па се може користити уместо њега. Такође се однедавно уместо хуманог хорионског

гонадотропина успешно користи рекомбинантни хумани лутеинизирајућу хормон (**r-hLH**). Примена гонадотропина има две могуће компликације: *синдром хиперстимулације оваријума* и повећану учесталост *трудноћа са више заметака*.

Соматостатин је полипептид хипоталамуса од 14 амино-киселина који смањује секрецију соматотропног хормона хипофизе (STH), пре свега код акромегалије. Осим тога, соматостатин инхибира лучење многих хормона дигестивног тракта, па се користи у терапији гастроинтестиналних крварења. Уместо соматостатина чешће се користи његов аналог од 8 аминокиселина - **октреотид** - који је ефикаснији и чије дејство траје дуже. Октреотид се са успехом користи у лечењу карциноидног синдрома, гастринома, глукагонома и синдрома воденасте дијареје, хипокалемије и ахлорхидрије. Нежељено дејство овог лека је појава билијарне калкулозе услед инхибиције мотилитета жучне кесице. Осим октреотида, постоји још један октапептидни аналог соматостатина – ланреотид. **Ланреотид** има већу активност на подтиповима 2 и 5 соматостатинског рецептора (има укупно 5 подтипова), који су најзначајнији за контролу секреције соматотропног хормона у хипофизи. Користи се за лечење акромегалије, неуроендокриних тумора и тиреотропних аденома.

Соматотропни хормон се користи за достизање нормал-не висине код особа са патуљастим растом услед инсуфицијен-ције предњег режња хипофизе. Некада се STH добијао екстрак-цијом из хипофиза преминулих особа; међутим, пошто је утврђено више случајева **Кројцфелд-Жакобове** болести (спон-гиозна дегенерација централног нервног система) услед тран-смисије једне врсте протеина (тзв. прионски протеин), овај хор-мон се више не добија на поменути начин. Данас се користи рекомбинантним путем добијен аналог STH хормона, **сома-тропин**. Хормон раста (соматотропни хормон) се са успехом користи и за лечење ***кахексије*** код особа са хроничним болестима или синдромом стечене мунодефицијенције.

Пегвисомант је блокатор рецептора за соматотропни хормон, који је по хемијском карактеру протеин. Примењује се у виду поткожне ињекције за лечење акромегалије која више не реагује на соматостатин или ланреотид.

У хипоталамусу се ствара и **соматотропин-рилизинг хормон** (40 аминокиселина), који повећава секрецију STH из хипофизе. Његова примена у терапији патуљастог раста је још увек у експерименталној фази. Његов други назив је **сомато-релин**, и за сада се користи само у дијагностици.

Секрецију тиреотропног хормона хипофизе повећава хи-поталамусни

трипептид назван **тиреотропин-рилизинг хор-мон (TRH)**. Користи се само у дијагностици оболења тире-оидне жлезде. Тиреотропин (TSH) се користи у терапији карцинома штитасте жлезде. Примењен истовремено са радио-активним јодом (^{131}J), TSH повећава његов улазак у ћелије тумора и тиме појачава туморицидни ефекат.

Секрецију пролактина у предњем режњу хипофизе сма-њује допамин из хипоталамуса. Повећана секреција пролактина (нпр. код аденома хипофизе) резултује гинекомастијом и импотенцијом код мушкараца, а галакторејом и аменорејом код жена. Она се може сузбити аналогом допамина, једним од алкалоида ражне главнице - **бромокриптином**. Осим тога, бромокриптин се користи за прекид нормалног дојења када је то неопходно (на пример код апсцеса дојке) и за лечење акромегалије (зато што смањује ослобађање STH из тумора хипофизе). Доза бромокриптина за прекидање лактације је 2.5 мг два пута дневно током две недеље. Као аналог допамина, бромокриптин је користан лек и за терапију паркинсонизма (видети поглавље о паркинсонизму). Нежељена дејства бромокриптина су: дистонија (невољни покрети), конфузно стање са халуцинацијама, хиперсексуализам и хипотензија. Поред бромокриптина, за сузбијање хиперпролатинемије се могу користити и други агониста допаминских рецептора – **каберголин**. Ефикасност каберголина је слична ефикасности бромокриптина, али је његово дејство знатно дуже, па се примењује обично само у једној дози за прекид лактације.

У предњем режњу хипофизе се лучи и адренокортико-тропни хормон (ACTH). **ACTH** контролише секрецију стероид-них хормона у кори надбубрега. Користи се искључиво у дијагностици обољења надбубрега. Секреција ACTH је такође под контролом: хипоталамусни пептид од 41 аминокиселине је повећава (кортикотропин-рилизинг хормон). Као и ACTH, кортикотропин-рилизинг хормон се користи само у дијагностичке сврхе.

Хормони задњег режња хипофизе

Неурони из паравентрикуларног и супраоптичког једра хипоталамуса шаљу своје аксоне у задњи режањ хипофизе. На завршецима ових аксона луче се два хормона: окситоцин и вазопресин (антидиуретски хормон). Оба хормона су октапеп-тиди.

Окситоцин изазива контракцију гравидног утеруса: ње-гово појачано ослобађање доводи до порођаја. Такође контра-хује миоепителне ћелије

око ацинуса млечне жлезде и доводи до излучивања млека при дојењу. Користи се за индукцију (започињање) порођаја код продужене трудноће и за стимула-цију контракција утеруса у току порођаја који предуго траје. Тада се даје у и.в. инфузији (унесе се 5 IJ окситоцина у 500 ml 5% глукозе, па у почетку брзина инфузије буде 8 капи/мин; брзина се затим постепено повећава до максимално 40 капи/ мин). У виду назалног спреја окситоцин се може примењивати код дојиља са ретенцијом млека ради бољег пражњења дојки.

У последње време има све више доказа да окситоцин подстиче заштитничко понашање мајке према детету, и да повећава емпатију и поверење према другим особама. У току су клиничке студије које треба да покажу да ли ће окситоцин бити користан у лечењу аутизма.

Вазопресин (антидиуретски хормон) у физиолошким концентрацијама повећава реапсорпцију воде из сабирних каналића бубрега (тако што изазива уградњу канала за воду у луминалну мембрану ћелија сабирних каналића). У око 100 пута већим концентрацијама он контрахује артерије и арте-риоле трбушних органа и коронарне артерије. Вазопресин се у пракси користи за лечење инсипидног дијабетеса и за смањење крвављења из руптурираних варикса езофагуса (јер смањује проток крви кроз трбушне органе). Пошто се вазопресин у организму брзо разграђује ($т_{1/2} \approx 10$ минута), за лечење инсипидног дијабетеса се користи аналог **дезмопресин** (1-дезамино-8-D-аргинин вазопресин) који се спорије разграђује ($т_{1/2} \approx 75$ минута), па се може примењивати сублингвално свега два пута дневно.

Недавно је показано да примена вазопресина уз адреналин код пацијената са застојем срца смањује оштећење мозга после реанимације. То отвара могућност да вазопресин постане рутинска терапија застоја срца.

У терапију су ушли и блокатори рецептора за вазопресин, ***кониваптан и толваптан***, који се користе за лечење хипонатремије код срчане инсуфицијенције, и синдрома неодговарајуће секреције антидиуретског хормона (вазопресина).

АТОСИБАН

Атосибан је блокатор рецептора за окситоцин са токоли-тичким ефектом, тј. релаксира утерус који се контрахује у труд-ноћи раније или више него што је то физиолошки. Његова ефи-касност у сузбијању превремених контракција и спречавању превременог порођаја је иста као

ефикасност β_2-агониста или блокатора канала за калцијум (нифедипина пре свега), али има једну предност: испољава мање кардиоваскуларних и неуроло-шких нежељених ефеката од β_2-агониста (тахикардија, хипотензија, тремор) и блокатора канала за калцијум (црвенило, палпитације, хипотензија).

Индикација за примену атосибана је спречавање неком-пликованог превременог порођаја између 24. и 33. недеље гестације. Посебно је индикован код трудница које истовреме-но имају обољење срца.

Атосибан се примењује у интравенској инфузији, највише 48 часова. Прво се у року од једног минута ињицира 6.75 mg атосибана, затим се 3 часа примењује 18 mg/час лека, а следећих 45 часова брзина инфузије износи 6 mg/час.

Поред атосибана, за спречавање превременог порођаја могу се користити **индометацин** (само ако је гестација краћа од 32 недеље), **бета 2 агонисти** интравенским путем (тербуталин, ритодрин, хексопреналин, фенотерол) или **блокатори канала за калцијум** (пре свега нифедипин) оралним путем. У свим случаја примена терапије је ограничена на два дана. Највише нежељених ефеката када се примењују у овој индикацији (спречавање превременог порођаја) имају бета 2 агонисти.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ДИЈАБЕТЕСА

Дијабетес мелитус је болест која представља последицу недостатка инсулина (хормона β-ћелија панкреаса) и/или сма-њене осетљивости периферних ткива на инсулин. Јавља се у две форме: инсулин-зависни дијабетес (ИЗД или тип 1) и инсу-лин-независни дијабетес (ИНД или тип 2). ИЗД почиње обично у детињству или раној младости услед аутоимуног оштећења β-ћелија панкреаса, а ИНД у каснијем животу услед исцрпљености β-ћелија континуираном хиперстимулацијом (због преобилне исхране). Код ИЗД инсулин практично не постоји у крви, док је ниво глукагона повишен. Код ИНД ниво инсулина у крви је обично довољан да спречи настанак кетоацидозе, а доминирају смањена осетљивост периферних ткива на инсулин и смањена рекција бета ћелија панкреаса на глукозу из крви. Принципијелно, ИЗД се лечи инсулином, а ИНД оралним хипогликемицима и/или инсулином. Инсулин је пептидни хормон (51 аминокиселина) сачињен од два ланца повезана дисулфидним везама.

Он настаје хидролизом проинсулина, једног дугачког протеинског ланца, у Голџијевим цистернама. Од прионсулина настају инсулин и

C-пептид, који нема никакву функцију. Инсулин се затим депонује у гранулама бета ћелија, где фор-мира кристале сачињене од шест његових молекула и два атома цинка. Активност инсулина се традиционално изражава у интернационалним јединицама, али са напретком технологије његове производње добијени су веома пречишћени препарати, који се одмеравају тежинским јединицама. Прецизним мерењи-ма је показано да 1mg инсулина има активност од око 28IJ. Цео панкреас човека у било ком тренутку садржи око 200 IJ инсулина.

Инсулин се разграђује у јетри и бубрезима путем хидро-лизе дисулфидних мостова. Време полу-елиминације инсулина износи 4-5 минута.

Инсулин поспешује улазак глукозе и аминокиселина у ћелије (тако што доводи до појаве транспортера на спољашњој мембрани), инхибира глуконеогенезу а поспешује гликолизу. Повећава синтезу протеина и масти у периферним ткивима. Он индукује липопротеинску липазу, а инхибира интраћелијску липазу. У јетри поспешује синтезу гликогена и масних кисели-на из глукозе.

Препарати инсулина се примењују само парентерално. Без обзира ког су порекла (животињског или хуманог) препарати инсулина се деле на ултракратко, кратко, средње и дугоделу-јуће.

Ултракратко делујући инсулин је препарат под називом инсулин ***лиспро***, и добијен је рекомбинантном техником (ген за инсулин се убаци у микроорганизме који затим синтетишу инсулин). У односу на природни инсулин разликује се по томе што су две аминокиселине замениле места: пролин са позиције B28 и лизин са позиције B29. Примењује се супкутано, већ после 1 часа достиже максималну концентрацију у крви, а делује 3-4 часа. Још два аналога инсулина имају ултракратко дејство: **инсулин аспарт и инсулин глулизин**. Ултракратко делујући инсулини су погодни за примену пре оброка, јер пацијент може практично одмах да почне са јелом.

Обичан, природни инсулин (популарно се назива «кристални») делује кратко (дејство му почиње за 30 минута, достиже максимум за 2-3 часа, и траје 6-8 часа) и једини се може примењивати и поткожно и интравенски. Он је посебно погодан за интравенску примену у хитним стањима: код кетоацидозе, после операције или за време тешких инфекција.

Додавањем цинка или протамина инсулину добијају се препарати који после s.c. примене постепено отпуштају инсу-лин и тако делују средње-дуго или дуго. Последњих година избегава се примена протамина. Средње-дуго делују **инсулин ленте** (мешавина 30% инсулина семиленте и

70% инсулина ултраленте; инсулин семиленте - аморфни облик инсулина (не кристалише) који делује кратко, али се више не користи само-стално) и **изофан-инсулин** (мешавина инсулина и протамина). Дејство им почиње за око 2 часа а траје до 24 часа.

Дуго делују инсулин **ултраленте и протамин-цинк-инсулин** код којих су додате још веће количине цинка односно протамина. Дејство им почиње за 4 часа а траје и до 36 часова. Сви препарати осим кристалног могу се примењивати само супкутано. Нови дугоделујући препарат инсулина је ***гларгин***. Он садржи два молекула аргинина више од природног инсулина на COOH-крају B ланца, и уместо аспарагина на позицији A21 има глицин. Гларгин има предност над осталим препаратима у томе што обезбеђује равномеран ниво инсулина више од 24 часа (без пикова). Слично се понаша још један аналог инсулина, ***инсулин детемир***, који има додату засићену масну киселину на амино-групу лизина 29. Још један аналог инсулина са дугим дејством је ***инсулин деглудек***, који ређе изазива хипогликемије од инсулина ултраленте или протамин-цинк-инсулина. Аналог инсулина са екстремно дугим дејством (макцимална концентрација се постиже после 16 сати, а време полуелиминације је 7 дана) се назива **<u>икодек</u>**, и примењује се једном недељно. Студије су показале да је подједнако ефикасан као инсулини који се примењују свакодневно, као и да не заостаје у погледу безбедности.

Обично препарати инсулина животињског порекла садрже мешавину инсулина две врсте (нпр. инсулин говеђег и инсулин свињског порекла); понекад, међутим, препарат је припремљен од инсулина само једне врсте (нпр. само од говечета или сви-ње). Такве инсулине називамо «монокомпонентним» и користи-мо их у случају појаве антитела на инсулин једне животињске врсте. Данас се готово увек уместо инсулина животињског порекла користе инсулини хуманог порекла. Они су мање имуногени, па се на њих спорије развија резистенција.

Класични режим примене инсулина подразумева примену фиксне дневне дозе средње- или дуго- делујућег инсулина која обезбеђује базални ниво хормона, и додатну примену кратко- или ултракратко- делујућег инсулина пре сваког оброка. Ради лакше примене, све чешће се праве тзв. мешовити препарати, који садрже средње-делујући инсулин (обично изофан инсу-лин) и инсулин лиспро, и који се могу применити једном или два пута дневно.

Код болесника који уобичајеним режимом дозирања не могу да постигну контролу гликемије треба применити интензивно лечење континуираном инфузијом природног инсу-лина. Инфузија се примењује супкутано, у

предео трбуха, уз помоћ програмираних перисталтичких пумпи.

Рана примена инсулина успорава развој компликација дијабетеса, као и интензивна терапија са прецизном контролом гликемије. Инсулин-зависни дијабетес се лечи увек инсулином. Болесници са инсулин-независним дијабетесом прелазе на инсулинску терапију у следећим случајевима: (1) када треба да се подвргну хируршкој интервенцији; (2) када добију тешку инфекцију и (3) у трудноћи.

Нежељена дејства инсулина су:

а) **хипогликемија** (глукоза у плазми испод 2.5 mMol/l) - настаје ако се инсулин предозира или није праћен одговарају-ћом исхраном. Болесник доживљава знаке активације симпа-тикуса (тремор, презнојавање, глад, страх, тахикардију) и, ако се ништа не предузме, долази до конфузије, конвулзија и коме. Хипогликемија се лечи и.в. применом 50 ml 50% глукозе (после ињекције обавезно убризгати физиолошки раствор да се вена испере, иначе долази до тромбофлебитиса), глукагоном (1 мг с.ц.) или, ако је болесник свестан и у раној фази хипогли-кемије, оралном применом глукозе

б) **атрофија масног ткива** на месту s.c. ињекција (избе-гава се честом променом места примене)

ц) **резистенција** на инсулин услед стварања антитела (чак и на хумане инсулине се стварају антитела!)

д) алергија на инсулин првог или трећег типа.

Орални хипогликемици се користе само у терапији ИНД. Постоји неколико група оралних хипогликемика према хемијској грађи и механизму дејства: деривати сулфонилурее, бигваниди, тиазолидиндиони, меглитиниди, блокатори алфа-глукозидазе, аналози инкретина, блокатори дипептидил-пептидазе тип 4, SGLT-2 инхибитори, инхибитори алдоза редуктазе и глитазари. **Деривати сулфонилуреје** (прва генерација: толбутамид, хлор-пропамид; друга генерација: глибурид, глипизид, глимепирид) затварају канале за K^+ у мембрани β-ћелија, изазивају деполаризацију мембране, улазак јона Ca^{++} и ослобађање инсулина. Калцијум изазива контракцију миозинских фибрила које доводе до егзоцитозе инсулинских гранула и ослобађања инсу-лина. Осим што повећавају секрецију инсулина, ови препарати смањују секрецију глукагона, што доприноси контроли хипергликемије. Међу препаратима из ове групе нема значајне разлике у ефикасности, једино препарати из друге генерације имају нешто мање нежељених дејстава. Проблеме у њиховој примени

представљају могућност настанка хипогликемије, неподношење алкохола (због дејства сличног дисулфираму /хлорпропамид/), појава неутропеније, дилуциона хипонатре-мија и повећан апетит. Деривати сулфонилуреје су контраинди-ковани у трудноћи (јер делују тератогено) и код болести јетре. Хлорпропамид има благо антидиуретско дејство, па се може употребити за лечење лакших облика инсипидног дијабетеса.

Меглитиниди (репаглинид) су почели да се користе тек 1998. године. Делују веома сличним механизмом као деривати сулфонилуреје, тј. повећавају ослобађање инсулина из бета ћелија. Делују брзо и кратко (до 2-3 часа), па се користе за контролисање постпрандијалних скокова гликемије (узимају се непосредно пре оброка).

Бигваниди (метформин) поспешују улазак глукозе у ће-лије периферних ткива и смањују стварање глукозе у јетри, па су ефикасни и код болесника који више немају функционалних β-ћелија у панкреасу. Такође смањују ниво глукагона. Готово никада не изазивају хипогликемију, па их називају "еуглике-мичним" лековима. Лоше стране су им склоност да изазову млечно-киселинску ацидозу, метални укус и губитак апетита. Метформин се добро апсорбује и неизмењен излучује у урину. Има кратко време полу-елиминације од 2-3 часа.

Метформин се највише користи код болесника који су гојазни и код којих је хипергликемија резултат неосетљивости ткива на инсулин. Такође се користи у комбинацији са сулфо-нилуреама, ако оне саме не могу да контролишу гликемију.

Метформин треба опрезно користити код пацијената са бубрежном инсуфицијенцијом, јер може доћи до накупљања метформина и настанка млечно-киселинске ацидозе.

Код болесника са ИНД који не реагују на дијету или дијету и претходно наведене хипогликемике, може се примени-ти шећер **акарбоза**. Акарбоза се не апсорбује и инхибира ензиме сукразу и малтазу (други назив за ове ензиме је алфа-глукозидаза) који се налазе на луминалној мембрани епитела танког црева. Инхибиција ових ензима отежава дигестију дисахарида (сахароза, малтоза) и тиме успорава и смањује апсорпцију гликозе. У досадашњим клиничким студијама показано је да акарбоза смањује концентрацију гликозилираног хемоглобина код болесника, али још није јасно да ли овај лек може да успори појаву компликација код дијабетеса или да одложи употребу инсулина. Код већине болесника акарбоза изазива надимање, бол у трбуху или пролив, али ове тегобе се често временом повлаче. Веће дозе овог лека могу изазвати хемијски хепатитис. Добра страна акарбозе је та што не може изазвати хипогликемију.

Тиазолидиндиони су новији лекови (росиглитазон и пио-глитазон) који делују на ћелије периферних ткива имитирајући дејство инсулина. Они се заправо везују за "пероксизом пролифератор активирани рецептор гама" (PPAR гама), акти-вирају га, а затим комплекс лек - PPAR гама омогућава експресију гена који кодирају ензиме дистално од инсулинског рецептора. Осим тога, ови лекови доводе до редистрибуције масти: смањује се висцерално масно ткиво, а повећава пери-ферно масно ткиво.

Росиглитазон и пиоглитазон ретко доводе до хипо-гликемије. Смањују ниво триглицерида, а повећавају ниво HDL и LDL липопротеина. Најзначајније нежељено дејство је инсуфицијенција срца, због чега је росиглитазон **повучен из употребе** у већини земаља. **Пиоглитазон** је још у употреби, али се саветује лекарима који га прописују стриктна контрола пацијената у погледу појаве раних знакова срчане инсуфиц-ијенције. Остала нежељена дејства су блага анемија, едеми и индукција цитохрома P450 у јетри, због чега смањују ефекте других лекова (нпр. оралних контрацептива). Клинички се пиоглитазон користи за лечење инсулин-независног дијабетеса, сам или у комбинацији са бигванидима.

Лекови слични инкретинима

Инкретини су гастроинтестинални хормони који се осло-бађају у крв после доспећа хране у желудац и дуоденум. Њихов задатак је да олакшају апсорпцију и искоришћавање хранљивих материја, а посебно глукозе. Два најзначајнија инкретина су ***пептид налик на глукагон 1*** (PNG1) и ***инсулинотропни полипептид зависан од глукозе 1*** (IPZG1). Примећено је да у дијабетесу тип 2 секреција PNG1 опада, и да додатак овог хор-мона побољшава контролу гликемије код пацијената са овом болешћу.

Недавно су у клиничку праксу уведени лекови који надок-нађују или појачавају дејство ендогених инкретина. **Ексенатид, лираглутид и семаглутид** су агонисти рецептора за PNG1. Ексенатид је изолован из пљувачке отровног гуштера Gila Monster. Сва три лека се примењују у виду поткожне ињекције, с том што је недавно развијена и форма семаглутида за оралну примену. Као и PNG1, ексенатид, лираглутид и семаглутид спречавају секрецију глукагона, успоравају пражњење желуца, појачавају секрецију инсулина и централним дејством смањују апетит. Сви ови ефекти у крајњем доводе до нормализације нивоа глукозе у крви. Примењују се као додатна терапија код пацијената који не могу да постигну контролу гликемије употребом два орална антидијабетика (један дериват сулфонилуреe плус један од бигванида). Семаглутид се осим тога примењује и код екстремно гојазних особа (BMI > 30) ради смањења

апетита и нормализације телесне тежине. Главна нежељена дејства су хипогликемија, гастроинтестиналне тегобе и настанак антитела.

Недавно је у клиничку употребу уведен и лек који истовремено активира и ***пептид налик на глукагон 1*** (PNG1) и ***инсулинотропни полипептид зависан од глукозе 1*** (IPZG1). Овај двојни агониста је синтетски пептид са 39 аминокиселина и назива се **тирзепатид**. Има иста дејства као природни инкретини, па се користи за лечење дијабетеса који слабо реагује на инсулин. Такође има још позитивних дејстава: спушта крвни притисак, смањује ниво холестерола и триглицерида у крви.

Саксаглиптин, вилдаглиптин и ситаглиптин инхибирају дипептидил-пепти-дазу 4 услед чега долази до смањења разградње **инкретина** (глукагону сличан пептид 1 и гастрични инхибиторни полипеп-тид) који се накупљају и доводе до појачане секреције инсу-лина, смањења секреције глукагона и успорења пражњења желуца. Користе се код дијабетеса тип 2 сами или у комбина-цији са другим оралним антидијабетицима, у ситуацији када други антидијабетици не делују довољно. Примењују се орал-ним путем, и добро се подносе.

SGLT-2 инхибитори (Sodium–Glucose Cotransporter 2 инхибитори) су лекови који блокирају транспорт глукозе из лумена бубрежних тубула назад у крвоток, тако да се глукоза губи урином. Због снижења глукозе у крви повећава се количина транспортера за глукозу тип 4, који уноси глукозу у попречно-пругасте мишићне ћелије, и смањује глуконеогенеза у јетри. У ову групу спадају ***дапаглифлозин и канаглифлозин***. Ови лекови се могу комбиновати са другим антидијабетицима. Повећавају учесталост инфекција урогениталног тракта и доводе до хипотензије; ретко изазивају хипогликемију.

Најновија групу антидијабетика (која је још у фази испитивања) чине ***глитазари***: мураглитазар и тесаглитазар. Глитазари активирају и PPAR алфа и PPAR гама, доводећи истовремено до снижења триглицерида и снижења гликемије, два поремећаја која често истовремено постоје код пацијената са дијабетесом тип 2. Мураглитазар и тесаглитазар још нису до-били дозволу за широку примену јер се у клиничким студијама показало да повећавају ризик од срчане инсуфицијенције и транзиторних исхемијских атака.

Амилин

Амилин је хормон који се излучује заједно са инсулином из бета-ћелија Лангерхансових острваца. Смањује ослобађање глукагона, успорава пражњење желуца и централним дејством смањује осећај

глади. **Прамлинтид**, синтетски аналог амилина, се примењује поткожно, непосредно пре оброка, код пацијената са дијабетесом тип 1 и 2. Помаже у регулацији гликемије код пацијената који не реагују на уобичајену терапију.

Главна нежељена дејства прамлинтида су хипогликемија и гастроинтестиналне тегобе.

Глукагон

Глукагон је пептидни хормон који луче α-ћелије пан-креаса. Он изазива гликогенолизу и ослобађање глукозе из јетре; такође појачава снагу срчане контракције.

Глукагон се користи за лечење хипогликемијске коме и акутне срчане инсуфицијенције. Примењује се парентерално (i.v., i.m. или s.c.) у дози од 1 mg.

Примена глукагона је контраиндикована код болесника са феохромоцитомом, јер доводи до наглог ослобађања велике количине катехоламина из тумора.

Лекови који смањују учесталост микроангиопатије као компликације дијабетеса (и последичне ретинопатије, нефропатије, неуропатије, дијабетичког стопала)

Данас се сматра да микроангиопатија као компликација дијабетеса настаје због стварања слободних кисеоничних радикала и због акумулације сорбитола у ендотелним ћелијама. Зато се у превенцији микроангиопатије код дијабетичара користе **антиоксиданси** (пре свега алфа-липоична киселина) и **инхибитори алдоза редуктазе**, ензима који редукује глукозу у сорбитол. Од инхибитора алдоза редуктазе у клиничку примену је ушао ***епалрестат***. Док алфа-липоична киселина само смањује донекле симптоме неуропатије, епалрестат успорава прогресију микроангиопатије ако се примени у раним фазама њеног развоја. Епалрестат се примењује оралним путем, и одлично се подноси, јер у досадашњим клиничким студијама нису забележена озбиљна нежељена дејства.

ХОРМОНИ ТИРЕОИДЕЈЕ И АНТИТИРЕОИДНИ ЛЕКОВИ

Синтеза тиреоидних хормона (тријодтиронин - T_3 и тетра-јодтиронин - T_4) почиње транспортом јона јода (J^-) у ћелије тиреоидне жлезде. Јод се затим под дејством тиреопероксидазе оксидише у елементарни јод (J°) и везује за молекуле амино-киселине тирозина. Тај процес се назива

органификација јода. Јодирани тирозин се сада уграђује у тиреоглобулин, протеин који чини главни састојак колоида фоликула тиреоидеје. На већ уграђене молекуле тирозина адирају се други јодирани молекули тирозина градећи T_3 или T_4. Када треба да се T_3 и T_4 ослободе у циркулацију, ћелије фоликула фагоцитирају колоид и транспортују га у своје лизозоме. У лизозомима се тирео-глобулин разграђује и ослобађа T_3 и T_4 који одлазе у крвоток (однос T_4 и T_3 је 5:1). У крви је већи део ових хормона везан за глобулине (99.5%), а мањи је слободан и активан. T_4 се у ткивима претвара у T_3, који представља активан облик хормона. T4 и T_3 улазе у ћелије на које делују, везују се за своје рецепторе у једру и изазивају експресију гена за многобројне ензиме и функционалне протеине.

Неки лекови (иподат, кортикостероиди, бета-блокатори), затим тешке болести или гладовање, инхибирају 5'-дејодиназу која нормално претвара T_4 у T_3. Због тога се већи део T_4 прет-вара у инактивни облик T_3, тзв. реверзни тријодтиронин ($рT_3$), доводећи до смањења ефекта на циљна ткива.

Излучивање тиреоидних хормона је под контролом тироид-стимулишућег хормона хипофизе (TSH). Овај хормон стимулише ензим аденилат-циклазу у ћелијама тиреоидеје и тако повећава синтезу и излучивање T_4 и T_3. Излучивање самог TSH контролише хормон хипоталамуса, TRH (тиротропин-рилизинг хормон), чије ослобађање зависи од нивоа T_4 и T_3 у крви (негативна повратна спрега).

Тиреоидни хормони омогућавају синтезу многих ензима неопходних за нормално функционисање ћелија. Њихово при-суство је неопходно за нормално деловање STH хормона (а ти-ме и раста); процеси оксидативног метаболизма се убрзавају производећи веће количине енергетских фосфата и ослобађају-ћи већу количину топлоте. Сем тога, тиреоидни хормони пове-ћавају број бета-рецептора и тиме сензибилишу периферна ткива на дејство катехоламина.

Тиреоидни хормони се користе за лечење хипотиреозе и струме. Најчешће се примењује T_4, оралним путем. Терапију треба почети малим дозама, а затим их постепено повећавати, како би се витални органи (пре свега срце) постепено при-лагодили новим метаболичким потребама. Уобичајена доза је 100 - 150 μg/24 часа, орално. T_3 се примењује само код болесника у микседемској (хипотиреозној) коми, у виду интравенске ињекције (10 μg/12 часова полако i.v.). Многи аутори сматрају да је сигурније применити T_4 интравенски. Код особа са болесним срцем примена тироксина може довести до тахикардије, аритмија и, (ако су коронарне артерије сужене), до ангине пекторис или инфаркта миокарда.

Посебно је важно открити и лечити хипотиреозу у трудноћи, јер недовољна секреција тироидних хормона може довести до трајног оштећења мозга детета и касније смањене интелигенције. Током трудноће повећана је потреба за тироидним хормонима, па су суплементационе дозе веће од оних које се иначе дају.

Хипертиреоза се може лечити на више начина. Један од њих је примена лекова који инхибирају уградњу јода у тирозин, тј. синтезу тиреоидних хормона. То су тионамиди: ***метимазол и пропилтиоурацил***. Овим лековима треба 3-4 недеље да би деловали, све док се не испразне депои хормона у штитастој жлезди. Терапија овим лековима траје око годину дана, а затим се обуставља. Код половине болесника болест рецидивира после око годину дана, па је потребно поменуте лекове поново применити. Незгодна страна им је склоност ка изазивању неутропеније и других поремећаја крвних лоза, па зато у току терапије треба пратити крвну слику (свака гушобоља код паци-јената који узимају ове лекове може бити знак неутропеније!). Изазивају и васкулитисе и жутицу код малог броја болесника. Пропилтиоурацил није тератоген, док метимазол изазива де-фекте поглавине плода после примене у трудноћи. Зато се у случају хипертиреозе код трудница увек користи пропилтио-урацил. Такође, дојење је могуће у присуству пропилтиоура-цила.

Нежељена дејства на тионамиде се јављају код око 10% болесника. Најчешће нежељено дејство је макулопапуларна оспа, понекад праћена повишеном температуром. Ретко се могу јавити оштећење јетре, оток лимфних жљезда и симптоми налик на оне који се јављају код системских болести везивног ткива. Агранулоцитоза се јавља код око 0.5% болесника.

Хипертиреоза се може лечити и применом радиоактивног јода (J^{131}) за кога се данас зна да не повећава ризик од малигних оболења врата. Радиоактивни јод се брзо и потпуно апсорбује, а затим концентрише у тиреоидеји. Примењује се само једна доза, која често болеснике уводи у хипотиреозу, тако да је по-требна доживотна супституциона терапија тироидним хормо-нима. Радиоактивни јод се не сме примењивати код трудница и мајки које доје своју децу, јер пролази кроз плаценту и излучује се у млеку.

Јодиди у већој количини (дози) такође супримирају функ-цију штитасте жљезде. Смањују ослобађање тиреоидних хор-мона, и већ 1 дан од почетка примене може се опазити побољ-шање. Максимални ефекат се испољава 3-7 дана од почетка примене. Такође, јодиди инхибирају органификацију и смањују прокрвљеност жљезде, која постаје мања и чвршћа. Зато се јодиди највише користе у преоперативној припреми болесника код којих

је индикована тиреоидектомија. Нежељена дејства јодида су акне по кожи, оток пљувачних жљезда и метални укус у устима.

Јодиди се не могу користити сами за лечење хипертиреозе у дужем временском периоду. После 2-8 недеља долази до гу-битка ефекта, а затим настаје веома тежак облик хипертиреозе јер је штитаста жљезда изузетно богата јодом.

Лечење тиреотоксичне олује

Тиреотоксична олуја представља акутно погоршање хипертиреоидизма праћено хипертермијом, хиперкинетским крво-током и често инсуфицијенцијом срца. Тада треба *брзо* сузбити ефекте тиреоидних хормона на срце. То се постиже применом β-блокатора (нпр. пропранолола, 1 mg i.v., поновити по потреби још неколико пута) који елиминишу утицај катехоламина (T_3 и T_4 иначе повећавају осетљивост срца на катехоламине), пропилтиоурацила (500mg ударна доза, затим 250mg на 6 сати орално) и јодних контрастних средстава која блокирају периферну конверзију T_4 у активни облик T_3. После неколико дана пропилтиоурацил треба заменити метимазолом због мање хепатотоксичности и ефикасније контроле серумског нивоа Т3.

Такође се примењују јодиди (који већ после једног дана приметно смањују ослобађање тироидних хормона /0.5 ml/8 ча-сова Луголовог раствора, орално/) и велике дозе кортико-стероида (нпр. дексаметазон 4 mg/6 часова орално). Јодиди се смеју применити тек после примене пропилтиоурацила, да не би изазвали привремено погоршање хипертиреозе због великог доспећа јодида у штитасту жлезду. Орална примена смоле холестирамина је такође од користи, јер везује за себе тироидне хормоне и спречава њихову реапсорпцију. Уз све то, болесник мора имати квалитетну негу, надокнаду течности и електролита и исхрану.

Табела 17. Дозе антитиреоидних лекова

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	ДОЗНИ интервал
Метимазол	орално	10 mg	8 часова
Пропилтиоурацил	орално	200 mg	8 часова
Иподат (јодно контрастно средство)	орално	0.5 g	24 часа*

* Даје се само током три дана.

ХОРМОНИ КОРЕ НАДБУБРЕЖНЕ ЖЛЕЗДЕ

Кора надбубрега има три слоја, од споља пут унутра: зона гломерулоса (у којој се синтетише алдостерон), зона фасци-кулата (где се синтетише кортизол) и зона ретикуларис (где се синтетишу андрогени).

Алдостерон је минералокортикоид који у дисталним тубулима бубрега повећава реапсорпцију јона натријума и истовремено секрецију јона калијума. Секреција алдостерона је највећим делом под контролом ангиотензина 2; виши ниво овог пептида у крви значи већу секрецију алдостерона. Наиме, поја-чани губитак натријума у тубулима бубрега доводи до ослоба-ђања ренина, који затим доводи до стварања ангиотензина 1; ангиотензин 1 се под дејством пептидил-дипептидазе у плу-ћима претвара у ангиотензин 2, а он опет повећава секрецију алдостерона. Само мали део секреције алдостерона је под контролом ACTH хормона хипофизе. Недовољна секреција алдостерона (Адисонова болест) се лечи применом синтетског стероида са минералокортикоидним деловањем: флудрокорти-зона (доза: 0.1 mg/24 часа, орално).

Кортизол и остали гликокортикоиди као липофилне суп-станце лако дифундују кроз мембрану ћелија на које делују. У њиховој цитоплазми налази се рецептор за кортизол који је у стању мировања везан за два молекула тзв. heat-shock протеина (протеин врелина-шок) који се означава са Hsp90. Доласком кортизола, Hsp90 дисосује са рецептора, и кортизол се везује за њега. Комплекс кортизол-рецептор затим одлази у једро и везује се за промотере једног броја гена. Везивањем за промо-тере ови комплекси заправо активирају транскрипцију тих гена, тј. њихову експресију. Пошто делује кроз експресију гена и де ново синтезу протеина, клинички се ефекти кортизола испоља-вају тек после латентног периода од око 30 минута; за пуно испољавање ефеката потребно је и до 24 часа.

Кортизол инхибира гликолизу, повећава синтезу глико-гена у фази гладовања, интензификује гликонеогенезу у јетри и повећава ниво глукозе у крви. Такође поспешује липолизу и протеолизу у мишићном и масном ткиву повећавајући допре-мање слободних масних киселина и аминокиселина до јетре. Сврха деловања кортизола у периоду између два оброка је да обезбеди довољне количине глукозе у крви потребне за исхрану мозга. Осим метаболичких ефеката, кортизол испоља-ва и следећа дејства:

а) **антиинфламаторно** (блокира фосфолипазу A_2 која омогућава синтезу простагландина и леукотриена; смањује експресију (синтезу) циклооксигеназе II) која је неопходна за синтезу простагландина; инхибира

ослобађање инфламаторних медијатора из мастоцита и еозинофила; инхибира активност адхезивних молекула на ендотелним ћелијама помоћу којих леукоцити излазе из капилара)

б**) антиедематозно** (смањује пропустљивост капилара тако што смањује ослобађање хистамина из базофила и ма-стоцита)

ц) **имуносупресивно** (инхибира активност Т-помоћнич-ких лимфоцита, спречава синтезу и ослобађање интерлеукина 1 до 6, у великим дозама смањује стварање антитела)

д) **антинеопластично** (смањује број патолошких лимфо-цита)

е) смањење броја лимфоцита, еозинофила, базофила и мо-ноцита, а пораст броја неутрофила, тромбоцита и еритроцита у крви

ф) **катаболички** делује на везивно ткиво, кожу, коштано ткиво, мишиће и масно ткиво

г) повећана концентрација кортизола у крви у почетку доводи до **несанице и еуфорије**, а касније до депресије; изу-зетно велике дозе гликокортикоида могу довести до пораста интракранијалног притиска

х) кортизол је неопходан за нормално сазревање сурфак-танта у плућима фетуса, за време последњих недеља гестације.

Мада се и кортизол користи као лек (хидрокортизон), син-тетисан је велики број препарата са гликокортикоидним дело-вањем. Највише се користе: ***преднизон*** (који се у јетри претвара у своју активну форму, преднизолон) орално, ***преднизолон*** (4 пута јачи од кортизола) орално, ***метилпреднизолон*** (5 пута јачи од кортизола) орално и парентерално, ***дексаметазон*** (40 пута јачи од кортизола, нема минералокортикоидно дејство) орално и парентерално, ***беклометазон, флутикасон, мометазон, циклесонид и будесонид*** (само у виду аеросола, за лечење астме). ***Триамцинолон ацетонид*** је умерено потентан кортикостероид који се користи у виду интравитреалних ињекција или импланта за лечење едема макуле код дијабетичара. За лечење обољења коже се локално у виду масти или кремова користе ***клобетазол*** (ултра-потентан кортикостероид), ***флуоцинонид и бетаметазон*** (високо-потентни), и ***триамцинолон ацетонид*** (умерено-потентан).

Кортикостероиди се користе за лечење адренокортикалне инсуфицијенције, бронхијалне астме (интравенским путем или орално за прекид тешких напада астме, а путем инхалације за превенцију напада), аутоимуних болести, алергијских реакција, едема мозга (дексаметазон), едема меких ткива после стоматолошких операција (дексаметазон), претеране инфламаторне реакције код вирусних пнеумонија (дексаметазон), лимфатичких леукемија и за спречавање

одбацивања трансплантата. Такође се кортизол користи у лечењу урођене хиперплазије коре надбубрега; хиперплазија настаје због дефицитарне синтезе кортизола и следствене веће секреције ACTH. Пред крај трудноће кортикостероиди могу да убрзају сазревање плућа (повећавају синтезу сурфактанта) и спрече појаву респираторног дистрес синдрома код детета ако дође до превременог порођаја.

Примењени у великим (фармаколошким) дозама кортико-стероиди имају доста нежељених дејстава. Повећавају секрец-ију киселине у желуцу, доводе до остеопорозе, атрофије коже, психотичних манифестација, хипертензије, катаракте и атро-фије надбубрега (због супресије ослобађања ACTH). Расте ри-зик од инфекција гљивицама, вирусима и микобактеријама. Не-жељена дејства се јављају после дуже примене кортикостероида; примена до 7 дана није удружена са значајним нежељеним дејствима. Када се кортикостероиди примењују дуже, престанак терапије мора бити постепен, иначе може доћи до испољавања симптома и знакова инсуфицијенције коре надбубрега.

Када се примењују у првом тромесечју трудноће, кортикостероиди повећавају ризик од настанка расцепа непца. Ако је системска примена кортикостероида у трудноћи неопходна због природе обољења мајке, лек избора је ***преднизон***, јер се у јетри фетуса не може претворити у свој активни облик преднизолон, па је тиме фетус мање изложен штетним дејствима него ако се примене други кортикостероиди.

Андростендион и дихидроепиандростерон који се луче у зони ретикуларис нормално чине мали део укупних андрогена мушкарца и жене. У постменопаузи они постају главни извор из кога се ароматизацијом у масном ткиву стварају естрогени.

Синтеза свих хормона надбубрега може се потпуно блокирати **аминоглутетимидом**, блокатором ензима који врши конверзију холестерола у прегненолон, први корак у синтези стероида. Овај ефекат се користи за терапију неких хормон-зависних тумора простате или дојке. **Митотан** је лек који ра-зара ћелије коре надбубрега; користи се за палијативно лечење иноперабилних карцинома коре надбубрега. Многи лекови као нежељено дејство имају блокаду синтезе стероидних хормона у надбубрегу. Међу њима се посебно истичу лекови са имида-золном групом: фунгицид кетоконазол, блокатор H_2 рецептора циметидин и блокатор протонске пумпе омепразол.

Табела 18. Доза кортикостероида према индикацијама

лек	индикација	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза
Кортизол (хидрокортизон)	Адисонова болест	орално	10 mg/12 часова
Хидрокортизон-Na сукцинат	Адисонска криза (акутна инсуфицијенција коре надбубрега)	i.v.	50 mg/6 часова
Преднизон	Бронхијална астма	орално	30 mg/дан
	Системски лупус еритематодес	орално	30 mg/дан
Метилпреднизолон -Na сукцинат	Анафилактички шок	i.v.	40 mg
Дексаметазон	Едем мозга	i.m.	20 mg/дан

ЕСТРОГЕНИ

Естрогени су стероидни хормони који се луче у јајнику (посебно у 1. фази менструационог циклуса), а за време труд-ноће и у плаценти. Значајан део естрогена настаје у масном ткиву, где се андроген пореклом из коре надбубрега андростендион под дејством ароматазе претвара у естрон. Природни естрогени су естрадиол, естрон, естриол и естетрол. Синтетисан је велики број препарата са естрогеним де-ловањем, од којих су неки стероидне грађе (етинил-естрадиол, местранол) а неки нису (диетил-стилбестрол, хлоротрианисен).

Естрогени се везују за своје интрацелуларне рецепторе са којима заједно (у комплексу) регулишу синтезу великог броја ензима и структурних протеина. Дејства естрогена су:

• трофично дејство на утерус, вагину, вулву и кожу уопште;

• стимулација раста дуктуса млечне жлезде;

• у 1. фази менструационог циклуса естрогени доводе до раста ендометријума;

• успорење ресорпције кости;

• пораст HDL у крви и пад LDL липопротеина (анти-артериосклеротично дејство);

• пораст нивоа фактора коагулације у крви.

Естрогени се употребљавају као ***супституциона терапија у постменопаузи*** јер спречавају настанак остеопорозе и отклањају климактеричне тегобе (напади врућине /"валунзи"/, иритабилност, нестабилност аутономног нервног система). Њихову примену за ову индикацију треба ограничити до 60. године живота, јер код старијих жена они исувише повећавају ризик од тромбоемболизма и карцинома дојке. Уколико жена у менопаузи само има локалне симптоме због атрофичних промена на вагини и тригонуму мокраћне бешике, онда је довољно применити само вагинално препарате са ниским концентрацијама естрогена. Код жена у репродуктивном периоду естрогенима се може прекинути мено- или метро- рагија. Естрогени такође могу сузбити раст тумора простате и неких тумора дојке. Заједно са гестагенима користе се као орална контрацептивна средства.

Нежељена дејства естрогена су: повећана учесталост тромбоза, хипертензија, осетљивост дојки, конфузија, већи ри-зик од карцинома ендометријума и дојке, мучнина и повра-ћање. Природни естрогени се примењују само парентерално, јер се после оралне примене и апсорпције у цревима метабо-лишу већ при првом проласку кроз јетру, па до системске цир-кулације ништа од лека не би стигло. Синтетски естрогени или коњуговани природни естрогени се разграђују знатно спорије, тако да је могућа њихова орална примена.

Табела 19. Дозе најчешће коришћених естрогена

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	дозе	ДОЗНИ интервал
Хлоротрианисен	орално	12 mg	24 часа
Коњуговани естрогени	орално	0.5 mg	24 часа
Естрадиол ципионат (депо препарат)	i.m.	1.5 mg	4 недеље

ПРОГЕСТАГЕНИ

Прогестагени су супстанце које делују слично природном хормону јајника - прогестерону. Најсличнији прогестерону су стероиди са 21С-атомом које називамо **прегнани** (***медроксипрогестерон, мегестрол***); другу велику групу прогестагена чине деривати 19-нортестостерона које

називамо **естрани** (***норетиндрон, норетинодрел, етинодиол***). Трећа група синтетских прогестагена се састоји од лекова које називамо **гонани**: ***левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат***. У прогестагене спада и један дериват спиронолактона, ***дроспиренон***. Прогестерон и прогестагени делују тако што се везују за своје интрацелуларне рецепторе и регулишу експресију гена.

Прогестерон повишава температуру тела, делује депре-сивно на централни нервни систем, поспешује развој алвеола млечне жлезде и секреторно сазревање ендометријума у 2. фази менструационог циклуса. Такође, релаксира глатку мускулатуру.

Прогестагени се користе за лечење ирегуларних менструационих крвављења, за лечење ендометриозе и за лечење дисменореје. Такође су саставни део комбинованих естроген-гестаген препарата за надокнаду хормона у постменопаузи и за контрацепцију. Комбиновани естроген-гестаген препарати за контрацепцију се примењују и за лечење: олигоменореје код синдрома полицистичних оваријума, менструалне мигрене, за супресију раста оваријалне цисте и за хиперандгоренизам код синдрома полицистичних оваријума (само гонани).

Прогестерон се користи за спречавање побачаја код трудница које имају рано крварење у трудноћи и које су већ имале неколико спонтаних побачаја. Међутим, његова употреба у трудноћи је контраверзна, јер повећава учесталост хипоспадије код новорођенчади мушког пола! Код негравидних жена прогестерон може изазвати депресију и едеме. Деривати 19-нортестостерона поседују значајна андро-гена нежељена дејства: могу изазвати хирзутизам (појачана маљавост мушког типа), акне, пигментацију коже, смањење ни-воа HDL липопротеина у плазми. Гонани имају слабије изражено андрогено дејство, а не делују ни на естрогене рецепторе. Неки од нових прогестагена чак и блокирају андрогене рецепторе: ***диеногест, дроспиренон и тримегестон***.

Табела 20. Дозе најчешће коришћених прогестагена

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал	индикација
Медрокси-прогестерон-ацетат	орално	5 mg	24 часа	Поремећаји менструационих крвављења
	i.m. (депо)	500 mg	7 дана	Неке врсте карцинома дојке
Прогестерон	i.m.	10 mg	24 часа	Поремећаји менструационих крвављења
Норетистерон	орално	5 mg	12h (од 5. дана менструационог циклуса)	Ендометриоза

АНТАГОНИСТИ ПРОГЕСТЕРОНА

Блокатор рецептора за прогестерон је ***мифепристон***. Користи се за изазивање побачаја у раној трудноћи (старој до 7 недеља). Даје се 400 mg мифепристона дневно током 4 дана. Та-кође, може се употребити ефикасно за посткоиталну контрацеп-цију: само једна доза од 600 mg одмах после коитуса може спре-чити оплођење јајне ћелије и стварање зигота.

СЕЛЕКТИВНИ МОДУЛАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ПРОГЕСТЕРОН

Селективни модулатори рецептора за прогестерон су лекови који делују на прогестеронски рецептор на различите начине у различитим ткивима. ***Улипристал ацетат*** се примењује оралним путем, и спречава пролиферацију ендометријума, спречава даљи раст миома утеруса, а у хипофизи смањује секрецију гонадотропина. Примарно се користи за смиривање симптома миома утеруса (продужена крварења) пре операције или повремено код пацијенткиња које нису кандидати за операцију. Лек се добро подноси, јер од нежељених дејстава има само црвенило лица и врата са осећајем топлоте, и задебљање ендометријума које захтева ултразвучно праћење. Метаболише се у јетри на цитохрому 3А4.

БЛОКАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ЕСТРОГЕНЕ

Фулвестрант је компетитивни блокатор рецептора за естрогене. Користи се за лечење жена у менопаузи које болују од метастатског или локално узнапредовалог карцинома дојке зависног од дејства естрогена, под условом да болест није реаговала на друге антиестрогене лекове. Примењује се интрамускуларно, у једној дози месечно. Нежељена дејства су тромбоемболије и оштећење јетре са порастом билирубина у серуму. Фулвестрант се метаболише у јетри до активних метаболита, како преко цитохрома 3А4, тако и преко алтернативних путева.

СЕЛЕКТИВНИ МОДУЛАТОРИ РЕЦЕПТОРА ЗА ЕСТРОГЕНЕ

Селективни модулатори рецептора за естрогене су син-тетски лекови који у неким ткивима активирају или блокирају рецепторе за естрогене, а у другим немају никаквог ефекта. Они су синтетисани са идејом да се створе лекови који ће имати пожељна дејства естрогена, а неће испољавати нежељена дејства карактеристична за естрогене.

Први модулатор рецептора за естрогене је био ***тамо-ксифен***. Користи се за лечење тумора дојке који су зависни од естрогена, тј. који у својим ћелијама поседују рецепторе за естрогене, и то првенствено код жена у постменопаузи. При-мењује се орално, у дози од 10 mg/12 часова. Нежељена дејства тамоксифена су повраћање и "топли таласи". Осим тамоксифена за лечење тумора дојке који су зависни од естрогена користи се и ***торемифен***. Торемифен такође изазива мучнину и топле таласе, а поред тога повећава склоност тромбозама и продужава QT-интервал, што може довести до коморских аритмија.

Ралоксифен је селективни модулатор рецептора за естро-гене који се користи за лечење остеопорозе код жена у перименопаузи, јер смањује разградњу кости. Такође се користи и за смањивање ризика од настанка инвазивног карцинома дојке код жена у постменопаузи, ако оне иначе имају висок ризик. Ралоксифен може довести до настанка венске тромбозе и шлога са смртним исходом.

Оспемифен се понаша као агониста естрогених рецептора у вулви, вагини и у костима, као антагониста рецептора у дојкама и као парцијални агониста рецептора у утерусу. Овакав профил дејства омогућава његову примену у лечењу вулво-вагиналне атрофије код жена у менопаузи, која иначе јако смањује квалитет живота. Оспемифен се примењује оралним путем, и има мало нежељених ефеката, од којих су „топли таласи" најчешћи.

Кломифен блокира естрогене рецепторе у хипофизи, доводећи до повећаног ослобађања гонадотропина. Овакав механизам дејства је разлог употребе кломифена за стимулацију овулације код жена које се лече од стерилитета. Нежељена дејства кломифена су увећање јајника, „топли таласи" и мучнина.

ИНХИБИТОРИ АРОМАТАЗЕ

Ароматаза је ензим који се налази у масном ткиву, ми-шићима, јетри и млечној жлезди; овај ензим претвара андроген андростендион у естриол,

што представља главни извор естро-гена код жена у менопаузи. Лекови који инхибирају ароматазу се могу користити као допунска терапија карцинома дојке (и у раној фази, и код узнапредовале болести) код жена у менопаузи (под условом да карцином садржи рецепторе за естрогене). Раније се за ове сврхе користио аминоглутетимид, лек који истовремено блокира синтезу стероидних хормона у кори над-бубрега. Данас постоје селективни инхибитори ароматазе који имају мало нежељених дејстава а ефикасни су. Неки од таквих лекова су ***летрозол, анастрозол и ексеместан***. Заједничко не-жељено дејство ова три лека је остеопороза коју прате болови у зглобовима (артралгија) услед смањене густине кости (**синдром артралгије** удружен са применом инхибитора ароматазе); летрозол и анастрозол поред остеопорозе изазивају и хиперхолестеролемију.

ОРАЛНА КОНТРАЦЕПТИВНА СРЕДСТВА

Орална примена естрогена, прогестагена или комбинације естрогена и прогестагена може ефикасно спречити зачеће. По-што је примена само естрогена скопчана са сувише великим ри-зиком од нежељених дејстава, данас се користе само комбина-ција естрогена и прогестагена или једино прогестагени. Ком-бинација естрогена и прогестагена инхибира ослобађање FSH и LH из хипофизе и тако спречава овулацију; ендометријум постаје негостољубив за имплантацију зигота, а цервикални мукус остаје густ током целог циклуса. Комбинација се узима од 7. дана после почетка менструације до 28. дана. По пре-станку узимања настаје менструација, а са узимањем препарата се наставља у следећем циклусу.

Осим за контрацепцију, ови лекови се могу користити (ван одобрене индикације) за нередовне менструационе циклусе, за претерана менструациона крварења, за бол због ендометриозе и за превенцију мигрене повезане са менструацијама.

Препарат са само прогестагеном се узима континуирано, без паузе. Прогестаген чини ендометријум негостољубивим за зигот, а цервикалну слуз густом и непробојном за спермато-зоиде. Иако инхибирају ослобађање LH из хипофизе, препарати са прогестагеном спречавају овулацију само у 40% циклуса. И поред сталне употребе прогестагена, повремено долази до нерегуларних менструалних крвављења.

Комбиновани препарати спречавају зачеће у 99% случа-јева, а препарати само са прогестагеном у 97%.

Нежељена дејства естрогена из контрацептивних пре-парата су:

пораст фактора коагулације у крви (тиме већа склоност артеријским и венским тромбозама, па и већа учесталост инфаркта миокарда и мозга), пораст липида у крви, мигренозне главобоље, хипертензија, увећање миома утеруса, фиброцистична болест дојке, појава телеангиектазија и карциногени ефекат на цервикс утеруса и дојку. Нежељена дејства због прогестагена су: депресија, пораст апетита, акне, хирзутизам, жутица, смањен ниво HDL липопротеина у крви, цервицитис и ретенција течности. Код жена са дијабетесом хормонски контрацептиви могу смањити ефикасност инсулина и других антидијабетика, и повисити ниво глукозе у крви, па је потребно повремено контролисати гликемију.

Контраиндикације за примену оралне контрацепције су: трудноћа, васкуларни поремећаји и карцином дојке или ендометријума. Орална контрацептивна средства не треба да-вати женама у прве две године после прве менструације (ме-нархе) јер може доћи до поремећаја менструационих циклуса после престанка примене и нешто веће учесталости стерилитета него у општој популацији. Такође, жене старије од 40 го-дина не би требало да узимају ова средства због високог ризика од тромбоза (венска тромбоза, инфаркт миокарда или мозга) и хипертензије. Ризик је посебно висок ако се ради о женама које су пушачи.

Посебан вид оралне контрацепције је посткоитална кон-трацепција. У прва 72 часа од коитуса може се спречити зачеће ако се примене велике дозе естрогена (нпр. етинил-страдиол, 2.5 mg/12 часова, током 5 дана) или прогестагена (нпр. левоноргестерел, 0.75 mg посткоитално). Ово има велики значај код нежељеног зачећа због силовања или других околности.

Табела 21. Примери оралних контрацептива

лек	коментар	примена
Норетистерон (0.5 mg) + етинил-естрадиол (0.035 mg)	Комбинација гестагена и естрогена	1 таблета/дан од 7. до 28. дана менструационог циклуса
Левоноргестерол	Прогестаген	1 таблета од 0.75 mg посткоитално

АНДРОГЕНИ И АНАБОЛИЧКИ СТЕРОИДИ

Главни природни андроген у организму човека је тесто-стерон који се лучи у тестисима и (у врло малој количини) у кори надбубрега. Друга два природна андрогена, дехидроепи-андростерон и андростендион

се стварају пре свега у кори над-бубрега; знатно су мање ефикасни од тестостерона.

Као и остали стероидни хормони, андрогени се везују за своје интрацелуларне рецепторе, а комплекс андроген-рецептор затим регулише експресију гена у ћелији. У неким ткивима (простата, фоликул длаке, семене кесице и епидидимис) за андрогени рецептор се везује активни метаболит тестостерона, 5α-дихидротестостерон.

Андрогени утичу на развој секундарних особина мушког пола (маљавост, дубина гласа, алопеција, мишићавост...), пос-пешују уградњу аминокиселина у попречно-пругасту муску-латуру (доводе до позитивног биланса азота) и стимулишу стварање еритроцита.

Андрогени се користе у супституционој терапији хипо-гонадизма код мушкараца и за лечење закаснелог пубертета код мушке деце. Код жена у постменопаузи се могу употребити за краткотрајно лечење смањене сексуалне жеље. Тестостерон се примењује интрамускуларно као тестостерон енантат или ципионат, или трансдермално помоћу посебних фластера.

Интересантно је да је низак ниво тестостерона у крви повезан са већом учесталошћу атријалне фибрилације, коронарне болести, са вишим морталитетом од коронарне болести, са погоршањем срчане инсуфицијенције и са већом учесталошћу дијабетеса тип 2. Међутим, тестостерон није одобрен као терапија ни за једно од ових стања.

Како андрогени код жена изазивају појаву маскули-низације (продубљивање гласа, мишићавост, хирзутизам и др), синтетисано је више једињења која поспешују уградњу амино-киселина у мишиће и стимулишу еритропоезу као и природни андрогени, али у знатно мањој мери изазивају маскулини-зацију. Таква једињења се зову анаболички стероиди (то су: ***оксандролон, нандролон, станозолол, етил-естренол*** и др). Анаболички стероиди се користе за лечење кахексије, за стимулацију еритропоезе код инсуфицијенције костне сржи и за лечење урођеног ангионеуротског едема.

Нажалост, анаболички стероиди се нашироко злоупотребљавају за повећање мишићне масе и снаге мишићне контракције, како би се постигли бољи резултати у спорту. Ова појава, која се назива **допинг**, је праћена нежељеним и токсичним ефектима анаболичких стероида, који су зависни од дозе (веће дозе дају чешће и теже поремећаје):

- маскулинизација код жена,
- хипертензија,
- повећана склоност тромбозама,

- еритроцитемија,
- холестатски хепатитис,
- тумори јетре,
- снижење HDL липопротеина,
- акне на кожи,
- гинекомастија,
- хипогонадизам,
- агресивно понашање које прати нарцисоидност,
- депресивност, анксиозност, склоност самоубиству, и
- ретенција натријума.

Табела 22. Доза андрогена и анаболичких стероида

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал	индикација
Тестостерон	i.m.	25 mg	3 дана	Супституциона терапија
Станозолол	орално	2 mg	12 часова	Урођени ангиоедем
Нандролон-деканоат	i.m.	25 mg	1 месец	Кахексија

АНТИАНДРОГЕНИ

Блокада дејства андрогена се најлакше може постићи бло-кадом њихових рецептора или блокадом стварања активног облика тестостерона: 5-дихидротестостерона.

Први лек за кога се показало да може да блокира андрогене рецепторе је био ***спиронолактон*** (који такође блокира рецепторе за алдостерон). Касније је откривен ***ципро-терон-ацетат***, па затим флутамид. Данас располажемо са чак три ефикасна блокатора рецептора за андрогене: **флутамидом, бикалутамидом и нилутамидом**. Са успехом се сва три поменута лека користе у лечењу хирзутизма и узнапредовалог карцинома простате који је зависан од андрогена. Нежељена дејства флутамида и бикалутамида нису много честа; најозбиљ-нија је појава токсичног хепатитиса који је реверзибилне при-роде. Може се појавити и гинекомастија. После прве генерације блокатора рецептора за андрогене појавила се и друга генерација коју чине **ензалутамид, апалутамид и даролутамид**. Блокатори рецептора за андрогене прве генерације после

одређеног времена губе блокаторски ефекат јер се у ћелијама карцинома простате услед мутација стварају велике количине рецептора за андрогене, а тумор почиње сам да ствара андрогене. За разлику од блокатора прве генерације, блокатори андрогених рецептора друге генерације имају већу специфичност и већи афинитет за рецепторе, због чега не губе блокаторски ефекат ни код карцинома простате отпорног на кастрацију.

Пошто је раније било уочено да један од антигљивичних лекова, кетоконазол, може да смањи синтезу андрогена у надбубрегу инхибирајући цитохром CYP17, али има слабу ефикасност у том погледу, фармацеутске куће су радиле на великом броју нових супстанци које би могле имати исти ефекат. Тако се дошло до ***абиратерон ацетата***, који услед инхибиције CYP17 смањује синтезу андрогена у читавом организму, укључујући надбубрег и тестисе, па је веома ефикасан у лечењу локално узнапредовалог или метастатског карцинома простате. Пошто донекле ремети и синтезу других хормона надбубрега, абиратерон ацетат као нежељена дејства има хипокалемију, ретенцију течности и хипертензију, па се примењује само у комбинацији са преднизоном.

Инхибицију ензима 5α-редуктазе који претвара тесто-стерон у 5α-дихидротестостерон успешно врши ***финастерид***. С обзиром да је 5α-дихидротестостерон важан за андрогене ефекте у простати и фоликулу длаке, не чуди да је финастерид нашао употребу у лечењу аденома простате (хипертрофија простате) и у лечењу хирзутизма. Док је финастерид веома ефикасан у лечењу аденома простате, када је у питању хир-зутизам, мање је ефикасан од флутамида. Сем тога, када се финастерид примењује код жена, може довести до поремећаја менструационих циклуса. Доза финастерида у лечењу аденома простате је 5 mg/дан, орално. Финастерид је једини лек који може да промени ток бенигне хипертрофије простате и да смањи волумен жлезде, али је потребно да прође више недеља и месеци да би се ефекат видео.

ЛЕЧЕЊЕ БЕНИГНЕ ХИПЕРПЛАЗИЈЕ ПРОСТАТЕ

Пре него што хиперплазија простате постане толико вели-ка да проузрокује компликације (ретенција урина, крвављење), може се успешно лечити комбинацијом алфа-блокатора и блокатора 5-алфа редуктазе. Алфа блокатори делују одмах тако што релаксирају унутрашњи сфинктер уретре и глатке мишиће простате, олакшавајући мокрење (побољшава се проток урина). За ову индикацију највише се користе следећи -блокатори:

доксазосин, алфлузосин, индорамин, празосин, теразосин и **тамсулосин**. Морају се опрезно примењивати: прва доза се даје пред спавање, како би се избегле последице веома изражене хипотензије; касније се организам привикне на α-блокатор, али се повремено може јавити ортостатка хипотензија, посебно при наглом устајању. Осим хипотензије, α-блокатори могу изазвати поспаност, депресију, главобољу, замућење вида, поремећаје ерекције и едем (због ретенције течности услед смањеног протока крви кроз бубреге).

Финастерид инхибира 5α-редуктазу, ензим који претвара тестостерон у дихидротестостерон. У простати је дихидроте-стостерон много активнији од самог тестостерона, и доводи до хиперплазије. Применом финастерида кроз неколико месеци може се постићи смањење простате, а тиме и отклањање тегоба (отежано мокрење).

Финастерид се примењује у дози од 5 mg/дан, орално. Због ремећења нормалног метаболизма тестостерона, финастерид има значајне нежељене ефекте: импотенција, поремећаји ејакулације, гинекомастија, смањен либидо.

Трећа група лекова који се могу користити у лечењу бенигне хипертрофије простате су **инхибитори фосфодиестеразе 5**, који се иначе користе за лечење поремећаја ерекције. Они смањују мишићни тонус мокраћне бешике, простате и уретре, и тако олакшавају мокрење. Мање су ефикасни од алфа-блокатора, али се могу са њима комбиновати. Из ове групе највише се користи лек **тадалафил**. Главна нежељена дејства су главобоља и погоршање коронарне болести и срчане инсуфицијенције, поготово ако се користе истовремено са нитратима.

ЛЕЧЕЊЕ ИМПОТЕНЦИЈЕ

Импотенција је немогућност постизања ерекције пениса довољне за задовољавајући коитус у периоду дужем од 6 месеци. Узрок импотенције може бити психолошки, хормонални (недо-статак андрогених хормона, повећано стварање женских полних хормона), артеријски (артериосклероза артерија пениса), кавер-нозни (фиброза кавернозних тела) или неурогени (оштећење рефлексног лука неопходног за ерекцију или виших структура које контролишу активност рефлексног лука). Без обзира на узрок, импотенција се може успешно лечити са неколико лекова:

Простагландин E_1 (алпростадил) се може ињицирати у кавернозна тела или применити трансуретрално, у виду крема. У оба случаја алпростадил

доводи до вазодилатације и релаксације кавернозног тела што омогућава нагли прилив крви и успорено отицање, тј. ерекцију. Ерекција се јавља без обзира на постојање или отсуство сексуалног узбуђења, и траје 20-60 минута. У том времену је могуће остварити пенетрацију. Лоше стране овакве терапије су компликована примена, појава хематома на пенису, пријапизам (продужена и болна ерекција, преко 6 часова) и, понекад, појава фиброзе кавернозних тела.

Силденафил (производ компаније Пфизер под називом Виагра®) је селективни инхибитор фосфодиестеразе-тип В, која се налази у ткивима пениса. Услед ове инхибиције, долази до нагомилавања цикличног гуанозин-монофосфата, али само ако је као резилтат сексуалног узбуђења појачано ослобађање азот-моноксида (NO) из нервних структура пениса (NO стимулише гуанилат-циклазу и повећава стварање cGMP-a). Нагомилавање cGMP-a доводи до релаксације кавернозних тела, што омогућава нагли прилив крви и резултира ерекцијом. Да би се постигао жељени ефекат, треба узети таблету од 50 mg један сат пре коитуса. Полу-живот силденафила је 3-5 часова. Нежељена дејства силденафила су поремећаји колорног вида, главобоља, црвенило лица и хипотензија. Контраиндикована је истовремена примена силденафила са ниртратима или другим вазодилататорима јер може доћи до екстремне хипотензије, смањења перфузије кроз коронарне артерије и инфаркта миокарда.

Осим силденафила, у употребу су ушла још три блокатора фосфодиестеразе тип 5: ***тадалафил, варденафил и аванафил***. Док је варденафил у свему веома сличан силденафилу, тадалафил се одликује спором апсорпцијом из дигестивног тракта, али и дужим деловањем. Док дејство силденафила и варденафила траје неколико часова, тадалафил још увек има ефекта и 36 часова после узете дозе. Аванафил је селективнији од осталих, тако да је подједнако ефикасан, а има мање нежељених дејстава.

Однедавно се за лечење импотенције користи и ***апоморфин***. Примењује се у виду лингвалете, 2 mg око 20 минута пре сексуалног чина. Следећа доза апоморфина се може применити тек пошто прође више од 8 часова. Као и остала два лека за импотенцију, апоморфин повећава доток крви у кавернозна тела пениса. Апоморфин изазива вазодилатацију и хипотензију, па га зато треба избегавати код особа са инсуфицијенцијом срца или коронарном болешћу, јер може доћи до погоршања. Врло непријатно делује и вазо-вагални синдром који апоморфин понекад провоцира: презнојавање и синкопа.

МЕЛАТОНИН

Мелатонин је хормон пинеалне жлезде. По хемијском са-ставу је метилован и ацетилован серотонин. Секреција му је током будног стања инхибирана тоничком активношћу ретино-хипоталамичког тракта. Током ноћи, када се активност овог пута смањи, секреција мелатонина се знатно повећа. Код нижих животиња мелатонин може да мења боју коже и тако омогући прилагођавање условима живота са мање светлости. Код човека, мелатонин олакшава нормалну смену будног стања и сна, а делује и генерално хипнотички. Зато се примењује терапијски за успостављање нормалног ритма будно стање - сан код особа које су нагло промениле временску зону (нпр. после авионског лета из Европе у Америку постоји тзв, „jet lag“, па путник не може да заспи ноћу) или које су принуђене да раде у ноћној смени. Све више има података о имуностимулативној и антиоксидативној улози мелатонина, и о његовој корисности у лечењу инфекција, инфламаторних болести, кардиоваскуларних обољења, гојазности, неуродегенеративних обољења и другог, али још увек мелатонин има само једну одобрену индикацију – лечење „jet lag“-а.

Мелатонин се такође користи за лечење несанице која није везана за поремећај дневно-ноћног ритма излагања светло-сти. Он успешно продужава сан, олакшава успављивање и повећава квалитет сна, тако да је пацијент после буђења одмор-нији.

Нежељена дејства мелатонина су релативно лакше природе: поспаност следећег дана, нерасположење, главобоља и тахикардија.

ГРЕЛИН

Грелин је пептидни хормон који лучу желудац као одговор на гладовање. Грелин делује на хипоталамус тако да повећава количину агути-сродног пептида и неуропетида Y (то су медијатори који повећавају осећај глади и апетит). Поред тога, преко хипоталамуса грелин повећава и секрецију хормона раста из хипофизе. Пошто сумарно грелин доводи до пораста апетита и већег уноса хране, а делује још антиинфламаторно, има велики потенцијал за лечење кахексије код хроничних обољења. Пре пар година у Јапану је одобрен за лечење кахекције код карцинома аналог грелина ***анаморелин***, који се примењује оралним путем. Анаморелин успешно уклања кахексију које је блага до умерена, док је мање ефикасан код најтежих облика. Потребно је да уз анаморелин пацијент повећа унос хране

и има какву-такву физичку активност да би анаморелин могао да делује. Најозбиљније нежељено дејство анаморелина су коморске аритмије.

МЕГЕСТРОЛ

Мегестрол је аналог прогестерона чији тачан механизам дејства није познат, али се већ неколико деценија ван одобрених индикација (одобрен је само за лечење хормон-зависних карцинома дојке) користи за лечење кахексије и анорексије код пацијената са синдромом стечене имунодефицијенције или са малигним туморима. Његова ефикасност је недавно доведена у питање после систематског прегледа публикованих клиничких студија. Од нежељених ефеката мегестрол изазива тромбоемболије, пролазну инсуфицијенцију надбубрега, хипогонадизам, едеме и конфузију.

КОНТРОЛА МЕТАБОЛИЗМА КАЛЦИЈУМА И ФОСФОРА

Калцијум и фосфор у облику фосфата су неопходни за обављање већине метаболичких процеса, за секрецију егзо-криних и ендокриних жљезда, за контракцију глатких и попреч-нопругастих мишића и за минерализацију кости. И калцијум и фосфати се апсорбују у танком цреву а излучују филтрацијом у бубрезима. Витамин D у свом активном облику (1,25-дихи-дрокси-холекалциферол) повећава апсорпцију калцијума и фосфата у цревима и њихову реапсорпцију у тубулима бубрега. Тиме се обезбеђује оптимални ниво калцијума и фосфата у крви, неопходан за нормалну минерализацију костију. Парат-хормон (хормон паратиреоидне жлезде) повећава активност остеокласта, тј. повећава ресорпцију кости и олакшава претва-рање витамина D у активни облик у бубрегу. Осим тога, овај хормон повећава реапсорпцију калцијума а спречава реапсор-пцију фосфата у тубулима бубрега. Крајњи ефекат дејства PTH је пораст концентрације калцијума у крви и пад концентрације фосфата.

Калцијум се у крви налази везан за протеине плазме (око 50%), у вези са органским ањонима (3%, цитрат, лактат) и сло-бодан, јонизован (око 47%; то је активни облик калцијума). Укупна концентрација калцијума у крви је око 2,5 mM/L а фос-фата око 1 mM/L.

Снижен ниво калцијума у крви (хипокалцемија) доводи до појаве

грчева попречно-пругасте мускулатуре (тетаније). У EKG-у се може видети продужење QT интервала. Тежа хипо-калцемија се лечи спором интравенском применом (дуже од 20') калцијум-глуконата (10 ml 10% раствора) или хлорида. С друге стране, хронична надокнада калцијума се врши оралном применом калцијум-карбоната (1-2 g дневно).

Хиперкалцемија (веома честа код генерализованих малигних болести) се примарно одражава на функционисање ЦНС-а. Прво настаје конфузија а затим сомнолентност, сопор и кома. У EKG-у је скраћен QT интервал. Хиперкалцемију првенствено лечимо применом диуретика Хенлеове петље заједно са инфузијама физиолошког раствора (0.9% NaCl 4 L/24 часа + 125 mg фуросемида i.v.). Такође, може се применити калцитонин, хормон C-ћелија тиреоидеје, који инхибира активност остеокласта (доза: 8 IJ/kg/8 часова i.m.).

Витамин D постоји у два облика: холекалциферол (витамин D_3) и ергокалциферол (витамин D_2). Холестерол се у цревном епителу оксидише у 7 - дехидрохолестерол; дехидро-холестерол се у кожи под дејством UV светлости претвара у холекалциферол. Ергокалциферол је део ћелијских мембрана биљака и уноси се храном. И холекалциферол и ергокалциферол се затим прво у јетри хидроксилишу на позицији 25, а затим у бубрегу на позицији 1. Настали 1,25-дихидрокси де-ривати представљају активне облике витамина D.

Услед недостатка витамина D долази до дефектне минера-лизације костију која се код деце манифестује рахитисом а код одраслих остеомалацијом. Зато се витамин D даје деци у прве две године живота профилактички, како би се спречила појава рахитиса. Дневна доза је 400 IJ. У знатно већим дозама вита-мин D се може употребити за лечење рахитиса и остеомалације.

У току хроничне инсуфицијенције бубрега онемогућена је 1-хидроксилација 25-OH-деривата витамина D, па долази до дефицита активног облика витамина и дефектне минерализаци-је костију - тзв. реналне остеодистрофије. За њено лечење се користи ***калцитриол*** (1,25-$(OH)_2$-витамин D) или ***1-α-калцидиол*** (синтетски аналог витамина D који је хидроксилиран на позицији 1α, па после додатне 25-хидроксилације у јетри постаје активан), јер оба ова облика не морају да се хидроксилирају у бубрегу. Дериват калцитриола ***парикалцитол*** (19-nor-1,25-дихидрокси витамин D_2) је још ефикаснији од калцитриола у лечењу реналне остеодистрофије, јер брже снижава концентрацију паратхормона у крви, мање ремети серумске нивое калцијума и фосфата, и делује и код болесника са високом концентрацијом фосфата у серуму. Показало се

и да је преживљавање пацијената који примају парикалцитол дуже од преживљавања пацијената који се лече калцитриолом. ***Такалцитол*** ($1\alpha,24(OH)_2D_3$) је дериват витамина D који се користи за лечење псоријазе.

Уколико се предозира, витамин D делује токсично (хипер-витаминоза D). Јављају се хиперкалцемија и хиперкалциурија.

Хипопаратироидизам се најчешће јавља после хируршког одстрањења тиреоидне жлезде, када се заједно са њом одстра-не и паратиреоидне жлезде. Долази до хипокалцемије која се лечи применом препарата калцијума и витамина D (50.000 IJ витамина D, 3 пута недељно + 1g $CaCO_3$/дан). Хиперпарати-реоидизам се лечи хируршким путем - одстрањењем тумора или хиперплазије паратиреоидеје.

Остеопороза представља губитак коштане масе: и ма-трикса кости и минералних материја заједно. Јавља се у старо-сти, код жена после менопаузе и после дуготрајне примене кортикостероида. Узрок је повећалој учесталости фрактура и болова у костима. Лекови за остеопорозу се могу сврстати у три групе: (1) лекови који смањују разградњу кости (бифосфонати, деносумаб, (2) лекови који повећавају и разградњу, и стварање кости, тј. стимулатори преградње кости (терипаратид и абалопаратид), и (3) лекови који смањују разградњу и повећавају стварање кости (ромосозумаб).

Мада се за лечење остеопорозе може користити и **калцитонин** (који инхибира активност остеокласта), данас је ефикаснија примена бифосфоната. Бифосфонати су аналози пирофосфата који уместо кисеоника имају угљеников атом: -P-C-P- уместо -P-O-P-. Депонују се у костима, стабилизују хидроксиапатит и спречавају ресорпцију кости. Тако процеси синтезе надвладавају процесе ресорпције и долази до побољшања остеопорозе. ***Етидронат, памидронат, алендро-нат, ибандронат, золендронат*** и други бифосфонати су се показали врло успешним у лечењу и превенцији остеопорозе уз врло мало нежељених дејстава. Золендронат је такође веома користан у спречавању патолошких фрактура код коштаних метастаза, нпр. после карцинома простате, као и у лечењу хиперкалцемије код узнапредовалих карцинома. Међутим, ако се предозирају, могу довести до деминерализације костију и испадања зубних имплантата. Такође, орално примењени бифо-сфонати делују иритабилно на слузокожу једњака, па се морају узимати са доста воде, и пацијент треба да остане у усправном положају најмање 1 сат после гутања таблете. Када се бифосфонати дају парентерално (нпр. памидронат, золендронат или ибандронат), показују **нефротоксично** дејство код 5-10% болесника. Нефротоксични ефекат се делимично може избећи ако је пацијент добро

хидриран.

Остеопороза у постменопаузи се може успешно зауставити и применом естрогена (нпр. 25 μg етинил-естрадиола дневно) или ралоксифена током неколико година. Да би се смањио ризик од карцинома ендометријума, истовремено се примењује и неки гестаген (нпр. 2.5 mg медроксипрогестерона дневно).

Данас нам је на располагању један веома ефикасан лек за остеопорозу, који примењујемо када бифосфонати више не делују. То је ***деносумаб***, моноклонско антитело против фактора RANKL (лиганд рецептора активатора нуклеарног фактора капа B), које неутрализацијом поменутог фактора доводи до смањене активности остеокласта. RANKL иначе стимулише умножавање и активност остеокласта. Деносумаб се примењује поткожно, једном на 6 месеци. Показао је већу ефикасност од бифосфоната у лечењу остеопорозе код жена у постменопаузи (зауставља остеопорозу и смањује ризик од фрактура). Лек се одлично подноси, али је примећено да код мањег броја пацијената расте ризик од инфекција коже и поткожног ткива, а може се јавити и остеонекроза вилице.

У групу лекова који повећавају и разградњу, и стварање кости спадају терипаратид и абалопаратид. ***Терипаратид*** је активни фрагмент (1-34) паратхормона, који директно стимулише активност остеобласта у костима, а индиректно повећава апсорпцију калцијума у цревима, и реапсорпцију калцијума и излучивање фосфата у тубулима бубрега. То је једини лек који може не само да заустави остеопорозу, него и да повећа густину кости. Значајно смањује учесталост вертебралних фрактура, али не и фрактура фемура. Терипаратид се примењује поткожно, једном дневно. Од нежељених дејстава лек изазива болове у екстремитетима, анемију, депресију и хипотензију. ***Абалопаратид*** је пептидни аналог хуманог протеина који је сличан паратироидном хормону. Дејство абалопаратида се огледа у повећању густине кости. Абалопаратид је ефикаснији од терипаратида у превенцији фрактура кости код тешке остеопорозе. Главно нежељено дејство овог лека је хиперкалцемија са пратећом хиперкалциуријом.

Најефикаснији лек против остеопорозе је данас ***ромосозумаб***, хуманизовано моноклонско антитело које блокира дејство склеростина. Склеростин је сигнални протеин који стварају остеоцити и хондроцити, и који инхибира активност остеобласта. Ромосозумаб отклања инхибиторно дејство склеростина, па остеобласти стварају нову кост. Поред тога, ромосозумаб смањује експресију стимулатора остеокласта, чиме се смањује ресорпција костију. Примењује се као поткожна ињекција једном месечно. Попсле две године примене релативно смањење ризика од фрактуре

кичмених пршљенова је око 50%. Контраиндикован је код особа које су прележале инфаркт миокарда или мозга. Може изазвати хипокалцемију.

ФАРМАКОЛОГИЈА КРВИ И ТКИВА

АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА

Нормална коагулабилност крви је неопходна за одржање крви у крвним судовима и срцу. Понекад дође до неадекватне и претеране активације система коагулације и настанка тромба унутар крвних судова. Тромб је сачињен од фибринске мреже у коју су ухваћене крвне ћелије: пре свега тромбоцити, затим еритроцити и леукоцити. Тромб у артеријама (у којима је крво-ток брз) се састоји углавном од фибрина и тромбоцита (тзв. бе-ли тромб), а тромб у венама има још и много еритроцита (црве-ни тромб).

Лекови који могу да смање коагулабилност крви могу и да спрече настанак тромба.

Орална антикоагулантна средства – инхибитори витамина К. То су лекови који инхибирају редукцију витамина К у јетри. Редуковани витамин К је неопходан за карбоксилацију фактора коагулације 2, 7, 9 и 10, као и антикоагулантног протеина C, који се синтетишу у јетри. Фактори који нису карбоксилирани не могу да учествују у процесу коагулације, и тиме је настанак новог тромба спречен.

Сви орални антикоагуланси инхибитори витамина К су или деривати кумарина (варфарин, аценокумарол) или деривати индандиона (фениндион). Деривати индандиона су исто ефикасни као деривати кумарина, а знатно токсичнији; зато деривати кумарина имају предност у пракси. Добро се апсорбују из дигестивног тракта, продиру у сва ткива, метаболишу се у јетри а метаболити се излучују урином. Пролазе кроз плаценту и делују тератогено; зато се не користе у трудноћи. Од почетка примене до почетка дејства мора да прође 1-3 дана, колико треба да се потроше већ синтетисани фактори коагулације у крви. За то време пацијента можемо заштити хепарином, који укидамо пошто почне дејство оралних антикоагуланаса.

Варфарин (рацематска смеша S- и R- енантиомера) је у високом проценту везан за протеине плазме (више од 95%), што ствара могућност за настанак интеракција са другим лековима који се такође везују за протеине плазме. У јетри се варфарин метаболише под дејством цитохрома P450, и то изоформи 2C9 и 1A2, а његови метаболити се излучују у жучи. Варфарин

(а и остали антикоагуланси) ступа у интеракције са великим бројем лекова који или индукују, или инхибирају активност поменутих форми цитохрома. Зато лекар при прописивању других лекова пацијентима који су на хроничној терапији оралним антикоагулансима треба да увек консултује референтну литературу, провери могућност интеракција и прилагоди дозу лекова према томе.

Орални антикоагуланси инхибитори витамина К се користе за лечење дубоке венске тромбозе, **за превенцију** и лечење плућне емболије, за превенцију тромбозе после уградње вештачких валвула у срцу и за превенцију тромбозе код анеуризме срца. Такође, орална антикоагулантна средства се могу употребити и за превенцију тромбо емболијских компликација код атријалне фибрилације услед митралне стенозе или неке болести миокарда. Орални антикоагуланси **не делују** на већ формиране тромбе.

Орални антикоагуланси инхибитори витамина К се дозирају индивидуално, на основу контроле протромбинског времена. Ефекат оралних антикоагуланаса на протромбинско време се данас изражава кроз INR (International Normalized Ratio). То је однос протром-бинског времена пацијента и контроле, при чему су оба вре-мена добијена помоћу међународног референтног тромбо-пластина направљеног из хуманог мозга, а не, као раније, из мозга зеца. Оптимално дејство оралних антикоагуланаса се по-стиже ако је INR у опсегу 2.5 до 3.5.

Ако се орални антикоагуланси предозирају, треба при-менити антидот - витамин К. Од 12 до 24 часа после његове примене долази до нормализације коагулације. Ако је потрбно хитно нормализовати коагулацију (нпр. код јаког крвављења), то се може учинити применом свеже плазме или концентрата фактора коагулације.

Нежељена дејства су: појава крвављења у дигестивном тракту и ЦНС-у, тромбоза поткожних вена са некрозом масног ткива (у дојкама и глутеалном пределу, због снижења актив-ности протеина С у плазми) и, ретко, оштећење јетре. Тромбоза поткожних вена се јавља на самом почетку терапије (у прва 2-3 дана), док још није успостављен антикоагулантни ефекат. Ретко се јављају дијареја, алопеција, некроза танког црева и ливидни прсти на стопалима.

Орални антикоагуланси инхибитори витамина К су контраиндиковани у свим ста-њима где постоји повећана могућност крвављења са тешким последицама: ако постоји пептички улкус, код малигне хипер-тензије, бактеријског ендокардитиса, тромбоцитопеније и сличних стања.

Хепарин. Хепарин је мешавина сложених угљених хи-драта из групе

гликозаминогликана. То су природне супстанце које се могу наћи у гранулама мастоцита, базофила и других ћелија мукоза. Хепарин се везује за антитромбин 3 и повећава његово инхибиторно дејство на тромбин, факторе 10 и 9 из система коагулације. Такође, хепарин повећава инхибиторно дејство кофактора 2 на тромбин. Дејство му почиње одмах по примени.

Парентерална примена хепарина је дозвољена само интра-венским или поткожним путем; интрамускуларна ињекција се избегава, јер може доћи до стварања хематома на месту при-мене.

Хепарин се делом метаболише у јетри (у ретикулоендо-телијалном систему), а делом елиминише неизмењен преко бу-брега ($T_{1/2} \approx 90$ минута).

Хепарин се користи за лечење и превенцију дубоке венске тромбозе и као профилакса тромбозе васкуларних графтова по-сле њихове уградње. Сем тога, користи се у профилакси и лече-њу емболија, у превенцији постоперативне венске тромбозе и као додатно средство у лечењу инфаркта миокарда. Заједно са антиагрегационим лековима, хепарин смањује стопу инфаркта миокарда код пацијената са нестабилном ангином пекторис, као и стопу оклузије бај-пас графтова и коронарних артерија после перкутаних интервенција (стентови или ангиопластике).

Ако је потребно дуже време примењивати антикоагулан-тну терапију, онда треба ускоро по увођењу хепарина прећи на оралне антикоагулансе. Обично се истовремено са применом хепарина почиње са применом оралних антикоагуланаса; чим им почне дејство прекида се примена хепарина. Хепарин не треба давати дуже од 7 дана јер се тада чешће испољавају нeже-љена дејства.

Ако се хепарин примењује терапијски доза је 5-10,000 IJ/6 часова интравенски. У профилакси дубоке венске тромбозе (на пример после великих хируршких захвата) примењује се поткожно, у дози од 5000 IJ/12 часова. Доза хепарина се по-дешава према вредности активираног парцијалног тромбопла-стинског времена (aPTT); aPTT треба да буде 1,5 - 2 пута дуже него код особе која не прима хепарин.

Ако се хепарин предозира, крвављење се може избећи (или прекинути, ако је већ почело) применом антидота – прота-мин-сулфата, који се јонским везама везује за хепарин и инак-тивира га. На сваких 100 IJ примењеног хепарина треба дати 1 mg протамин сулфата.

Најчешћа нежељена дејства хепарина су крвављење и тромбоцитопенија. Тромбоцитопенија се јавља код око 5-30% пацијената, и може бити “рана” и “одложена”. “Рана” тромбо-цитопенија се јавља одмах по примени хепарина, и пролазног је карактера. “Одложена” тромбоцитопенија је последица

ствара-ња антитела на тромбоците чије дејство зависи од хепарина, тако да тромбоцити бивају уништени дејством антитела. Одло-жена тромбоцитопенија је праћена тромбозама мањих артерија и следственим гангренама врхова прстију. Ове тромбозе се лече применом лекова који директно инхибирају тромбин: аргатробан и бивалирудин. Поред два већ поменута нежељена дејства, хепарин може изазвати грозницу, алопецију, остеопорозу, болове у костима и хипоалдостеронизам. Као и оралне антикоагулансе, хепарин не треба давати у стањима код којих постоји склоност настанку крвављења са тешким последицама.

Пошто хепарин не пролази кроз плаценталну баријеру, може се примењивати у трудноћи.

Како је за дејство хепарина есенцијална његова секвенца од 5 амино-шећера, синтетисане су супстанце које садрже ову секвенцу и чији молекули су знатно краћи од молекула хепарина. То су тзв. ***нискомолекуларни хепарини***. За разлику од правог хепарина, они инхибирају дејство само фактора X, а не и осталих фактора. Међутим, клинички им антикоагулантно дејство није слабије од хепарина. Напротив, имају и значајне предности над хепарином. Не изазивају тромбоцитопенију и остеопорозу, а после поткожне примене им дејство траје дуже; због поузданијег и предвидљивијег ефекта, када се ови лекови користе није потребно контролисати aPTT, као код употребе обичног хепарина. Њихов ефекат се може пратити само у високо специјализованим лабораторијама, кроз мерење нивоа активираног фактора Xa.

Нискомолекуларни хепарини су се показали добрим пре свега у профилакси венске тромбозе код ортопедских и других операција. Од нискомолекуларних хепарина први је у клиничку праксу ушао еноксапарин, а данас се користе још далтепарин, ревипарин, надропарин и тинзапарин. Од скоро се ниско-молекуларни хепарини (зову се још и ‘фракционирани’) користе и за лечење дубоке венске тромбозе, нестабилне ангине пекторис и за превенцију коагулације у машини за екстракорпорални крвоток. Ако се нискомолекуларни хепарини предозирају, мо-же се применити протамин-сулфат као антидот.

Препарат који садржи само 5 амино-шећера се зове **фондапаринукс**. Он директно инхибира фактор X, и користи се у свим индикацијама у којима се користе нискомолекуларни хепарини: профилакса и лечење дубоке венске тромбозе и емболија, лечење нестабилне ангине пекторис и инфаркта миокарда. Ефикасан је колико и нискомолекуларни хепарини, али за разлику од њих *изузетно ретко изазива тромбоцитопенију*.

Нови орални антикоагуланси

Нови орални антикоагуланси не делују преко витамина К, већ другим механизмима, али се такође примењују оралним путем. Пошто не захтевају мониторинг INR-а, њихова примена је једноставнија за пацијенте, а ризик од крварења је сличан као код примене варфарина.

Дабигатран етексилат је директан инхибитор тромбина који се може узимати оралним путем. Ефикасан је исто колико и нискомолекуларни хепарини у превенцији дубоке венске тромбозе; није потребно праћење тестова коагулације када се користи дабигатран. Једино значајно нежељено дејство овог лека је крвављење. Од скоро се дабигатран користи и за превенцију шлога и емболија код атријалне фибрилације, као и за лечење дубоке венске тромбозе и плућне емболије. Дабигатран се највећим делом излучује неизмењен у урину. У случају да се појави тешко крварење због примене дабигатрана, може се применити антидот, **идаруцизумаб**. Идаруцизумаб је моноклонско антитело које се после интравенске примене везује за дабигатран и тако прекида његово дејство.

Ривароксабан, апиксабан и едоксабан су директни инхибитори фактора X који се користе за превенцију дубоке венске тром-бозе код операција у ортопедији, за превенцију емболизације код пацијената са атријалном фибрилацијом која није настала због обољења срчаних залистака, и за лечење дубоке венске тромбозе и плућне емболије. Могу се узимати оралним путем. Ефикасни су исто колико дабигатран и ниско-молекуларни хепарини. Не захтевају праћење тестова коагулације. Најважније нежељено дејство ових лекова је крвављење. Ривароксабан и апиксабан се највећим делом метаболишу у јетри на цитохромима, али и другим путевима, до неактивних метаболита. Едоксабан се такође метаболише у јетри, али доминантно хидролизом ван цитохрома. Едоксабан је супстрат за пумпу која избацује лек из ћелија, гликопротеин P, па ступа у интеракцију са другим лековима који могу да инхибирају ову пумпу. Ако се јави тешко крвављење због примене ривароксабана, апиксабана или едоксабана, може се применити антидот **андексанет алфа**. Андексанет је генетски модификован Fxa који после интравенске примене за себе везује ривароксабан и апиксабан, и тако прекида њихово дејство.

Хирудин и лекови који су из њега изведени. Антикоа-гуланс хирудин је састојак пљувачке пијавице (Hirudo medici-nalis). Директним везивањем за тромбин инхибира његово деловање; тиме спречава стварање фибрина, односно тромба. Хирудин се не користи као лек, али су у употреби његови ана-лози: ***лепирудин, аргатробан и бивалирудин***. Они реверзибилно

инхибирају тромбин, како у циркулацији тако и у тромбу. Продужавају протромбинско време, тромбинско време и активирано парцијално тромбопластинско време.

Бивалирудин и остала два директна инхибитора тромбина су индиковани за смањење коагулабилности крви код пације-ната са нестабилном ангином, који се подвргавају перкутаној транслуминалној коронарној ангиопластици. Примењују се за-једно са аспирином. За ову индикацију показали су већу ефика-сност од хепарина. Такође се користе за лечење венских тром-боза које прате хепарином-изазвану тромбоцитопенију.

Главни ризик при примени ових лекова је појава крвав-љења; ипак, крвављење је ређе него код примене хепарина.

Бивалирудин се примењује интравенски. Дејство почиње одмах по примени, а престаје 1 час по престанку примене. Лек се из циркулације отклања дејством пептидаза и филтрацијом у бубрезима. Аргатробан се разграђује у јетри.

Табела 23. Уобичајене дозе оралних антикоагуланаса и нискомолекуларних хепарина

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Варфарин	орално	5 mg	24 часа
Еноксапарин	поткожно	2000 IJ	24 часа

ВИТАМИН К

Липосолубилни витамин К постоји у два облика: фило-хинон (фитоменадион, витамин K_1), који се налази у зеленом лиснатом поврћу и менахинон (витамин K_2), кога синтетишу бактерије у колону. Он се у јетри прво редукује и као такав катализира карбоксилацију фактора коагулације 2, 7, 9 и 10. Карбоксилација ових фактора је неопходна за њихову нормалну функцију у процесу коагулације.

Дневна потреба за витамином К износи око 1 μg/kg. У јетри постоји депо овог витамина који у случају потпуног пре-станка уноса траје само неколико недеља.

Витамин К се користи за: 1) лечење предозирања оралних антикоагуланаса; 2) лечење поремећаја коагулације у току опструктивне жутице; 3) превенцију хеморагичне болести новорођенчета (новорођенче

још нема довољно бактерија у колону које би произвеле витамин К; зато се сваком новорођен-чету да 1 mg овог витамина i.m.); 4) лечење недостатка витамина К (код дуге примене антибиотика који стерилишу колон, код малапсорпције).

Интравенска примена витамина K_1 може бити праћена дегранулацијом мастоцита: јављају се хипотензија, диспнеја, бол у грудима и леђима. Зато се i.v. примена витамина K_1 спроводи у виду интравенске инфузије (лек се разблажује са 5%-тном глукозом, инфузиони систем мора бити тамне боје, а инфузиона боца се мора заштитити од светлости, јер се витамин К на светлости разграђује).

Синтетски витамин К (менадион, витамин K_3) који је хидросолубилан мора да се прво у јетри претвори у витамин K_1 да би деловао. Зато га треба избегавати у пракси - на пример, код предозирања оралних антикоагуланаса менадион је неефи-касан.

ГВОЖЂЕ

Гвожђе се у већим количинама налази у зеленом поврћу и "црвеном" животињском месу, и то у двовалентном (Fe^{2+}) или тровалентном (Fe^{3+}) облику. У желуцу под дејством хлорово-доничне киселине тровалентно гвожђе прелази у двовалентни облик (Fe^{2+}), који се знатно боље апсорбује у дуоденуму и танком цреву. Апсорпција се врши посредством специфичног транспортног система у мембрани ентероцита. Од ентероцита гвожђе се до других ткива транспортује везано за протеин плаз-ме, трансферин. Гвожђе у двовалентном облику (Fe^{2+}) чини саставни део хема у хемоглобину и миоглобину, и цитохрома свих ћелија. Оно је неопходно за транспорт кисеоника и ћелијско дисање. Вишак гвожђа се (посебно у јетри) везује за интраћелијски протеин феритин; код ексцесивног нагомилава-ња гвожђа, молекуле феритина се агрегирају у комплекс познат под именом хемосидерин.

Елиминација гвожђа из организма човека се врши једино ексфолијацијом изумрлих ћелија са коже и слузокожа дигестив-ног и респираторног тракта. Зато се код прекомерног уноса гвожђе врло лако кумулира у организму. Дневне потребе за гвожђем су око 1 mg.

Недостатак гвожђа се манифестује хипохромном микро-цитном анемијом. Обично до недостатка долази услед хронич-ног губитка малих количина крви (код жена менструацијом, код мушкараца нпр. из хемороида), а ређе због недовољног уноса.

Дефицит гвожђа у организму се може проценити на основу мерења концентрације хемоглобина у крви, јер се зна да 1L крви (140g хемоглобина) садржи око 470 mg гвожђа. Ако болесник нпр. има само 100 г хемоглобина на литар крви, то значи да му недостаје:

$$\frac{140-100}{140}\cdot 470mg$$

гвожђа на сваки литар крви. Пошто човек има око 5L крви, добијени износ треба помножити са 5 и на то додати око 500 mg ради попуњавања испражњених депоа.

Гвожђе се може примењивати орално (обично као $FeSO_4$) или интравенски (као **Fe-декстран, гвожђе(III) - хидроксид сахароза комплекс, гвожђе(III) изомалтозид, ферумокситол, натријум гвожђе(III) глуконат**). Орална примена је једноставнија, али је скопчана са надражајем слузокоже желуца и танког црева. Такође, треба имати на уму да се од унете количине гвожђа оралним путем апсорбује око 10%. Интравенском применом се може одједном дати укупна количина гвожђа која недостаје, али један број људи (око 1%) може реаговати грозницом, мучнином, болом у леђима, црвенилом лица или бронхоспазмом. Зато се увек прво да мала тест доза (20 mg гвожђа) током 30 минута, па ако нема реакције, настави се са применом целе количине ***спором*** интравенском инфузијом.

У пракси треба избегавати коришћење **гвожђе (III) карбоксималтозе** за интравенску надокнаду гвожђа, јер код сваког другог пацијента третираног тим препаратом настаје **хипофосфатемија**, која затим доводи до остеомалације, понекада и трајне. Ова компликација се још назива и „**6H синдром**" (повишен FGF-23, хипофосфатемија, хиперфосфатурија, хиповитаминоза D, хипокалцемија и секундарни хиперпаратироидизам). Остала једињења гвожђа за интравенску примену могу такође изазвати хипофосфатемију, али је учесталост мања од 10%.

Акутно тровање гвожђем

Акутно тровање гвожђем је често код мале деце која обич-но прогутају црвено обојене таблете гвожђа своје мајке мисле-ћи да су бомбоне. Тровање се одвија у три фазе. У почетку, већ после око 60 минута од уношења таблета, настају дијареја, хематемеза и мелена. Затим долази до благог побољшања (2. фаза), да би се иза тога развило оштећење централног нервног система са епилептичким нападима и комом. На крају, може

настати и инсуфицијенција јетре (3. фаза). Понекад се као четврта фаза тровања узима илеус који може настати недељама по уношењу отрова услед ожиљне стенозе танког црева.

Осим општим мерама (рехидратација, борба против шока, нега) болесници се лече оралном (ради спречавања даље апсорпције гвожђа) и парентералном применом хелата дефериоксамина.

ВИТАМИН $Б_{12}$ И ФОЛНА КИСЕЛИНА

Витамин $Б_{12}$ у природи постоји као хидрокси- или цијано- кобаламин. Фолна киселина се у организму човека редукује до активног облика - тетрахидрофолне киселине. И витамин $Б_{12}$ и тетрахидрофолна киселина имају улогу преносника метилних група у многим реакцијама, пре свега у синтези пуринских база и тимидилата. Сем тога, витамин $Б_{12}$ је неопходан за регенера-цију тетрахидрофолне киселине из метил-тетрахидрофолата. Витамин $Б_{12}$ је и кофактор кључне реакције у синтези масних киселина: претварање метилмалонил-CoA у сукцинил-CoA; услед недостатка витамина $Б_{12}$ настају ненормалне масне кисе-лине које се уграђују у мембране нервних ћелија.

Витамина $Б_{12}$ има доста у животињској јетри и јајима. Да би се ресорбовао у илеуму, неопходно је да се прво веже за гликопротеин који ствара желудачна мукоза и који се назива "унутрашњи фактор". До дефицита витамина $Б_{12}$ обично долази када је слузокожа желуца оштећена (атрофични гастритис) или уклоњена (нпр. тотална гастректомија, ресекција желуца). С друге стране, фолне киселине има у зеленом поврћу, квасцу и јетри животиња. Недостатак фолне киселине настаје услед дефицитарне исхране. Дневне потребе за витамином $Б_{12}$ су око 2 μg, а дневне потребе за фолном киселином око 0.5-1 mg. Док се витамин $Б_{12}$ депонује у великим количинама у јетри (тако да и после потпуног престанка уношења треба око 5 година да се појави дефицит), депо фолне киселине је свега десетак милиграма, тако да после престанка уноса већ после неколико дана долази до појаве симптома и знакова дефицита.

Недостатак и витамина $Б_{12}$ и фолне киселине резултује отежаном синтезом нуклеинских киселина, што се манифестује пре свега појавом мегалобластне анемије. Када је у питању витамин $Б_{12}$, његов недостатак осим до анемије доводи и до неуролошког поремећаја - фуникуларне мијелозе (дегенерација дорзалних колумни кичмене мождине).

Витамин $Б_{12}$ се примењује интрамускуларно, у дози од 1 до 2.5 mg, а

фолна киселина обично орално, у дневној дози од 5 mg. Никада не би требало примењивати само фолну киселину код мегалобластне анемије уколико претходно није искључен дефицит витамина $Б_{12}$! У противном долази до залечења ане-мије, а погоршања фуникуларне мијелозе!

Фолна киселина се рутински примењује код свих труд-ница у дози од 0.4 - 0.8 mg дневно, јер се показало да смањује ризик од настанка дефеката неуралне цеви. Веће дозе се кори-сте код трудница које узимају антиепилептике, посебно карба-мазепин и валпроат, јер је код њихове деце ризик од спине бифиде већи.

Фолна киселина и витамин $Б_{12}$ немају нежељених деј-става, чак иако се примене у великим дозама. Сав вишак унетих лекова се излучи урином.

ХЕМАТОЛОШКИ ФАКТОРИ РАСТА

Раст, размножавање и диференцијација крвних лоза у ко-штаној сржи су зависни од хормона протеинске природе који се стварају у бубрегу (еритропоетин) или их секретују лимфоцити (фактор стимулације гранулоцитних и макрофагних колонија /GM-CSF/ и фактор стимулације гранулоцитних колонија /G-CSF/). Еритропоетин стимулише раст еритроцитне лозе, G-CSF (други назив је **филграстим**) стимулише настајање грануло-цита а GM-CSF (други назив је **молграмостим**) стимулише пролиферацију и диференцијацију свих крвних лоза. Гликози-лирана форма G-CSF-а се назива **ленограстим**. Да би се филграстим примењивао не сваког дана, већ једном недељно, произведен је пегилирани препарат филграстима (филграстим повезан са полиетилен гликолом - **пегфилграстим**) за поткожну примену, који се понаша као депо-препарат, тј. постепено отпушта филграстим у крвоток са места примене.

Постоје два препарата еритропоетина – еритропоетин алфа и еритропоетин бета. Међу њима нема разлике у погледу ефикасности, али се еритропоетин алфа може примењивати са-мо интравенски, а еритропоетин бета и интравенски, и поткож-но. Примена еритропоетина алфа поткожно је обустављена, због појаве синдрома аплазије еритроцитне лозе.

Еритропоетин се користи за лечење тешких анемија код хроничне инсуфицијенције бубрега, а G-CSF и GM-CSF за убрзавање опоравка беле лозе коштане сржи после примене цитостатика у лечењу неке малигне болести. Сва три фактора раста могу бити корисна код апластичне анемије и других видова инсуфицијенције коштане сржи. Аналог еритропоетина, ***дарбепоетин α***, се од еритропоетина разликује по броју олиго-сахаридних

ланаца, али има идентичан механизам дејства. Разлика у молекуларној грађи му омогућава да се у организму дуже задржава од еритропоетина, тако да се примењује једном недељно, у виду супкутане ињекције.

Нежељено дејство еритропоетина може бити претеран пораст хематокрита са последичном хипертензијом и тромбо-зама. G-CSF може изазвати болове у костима, а GM-CSF стање слично грипу са едемима и изливима у плеури и перикарду.

Еритропоетин се злоупотребљава у врхунском спорту, као допинг. Користе га посебно у спортовима који захтевају издрж-љивост, нпр. у бициклизму, код маратонаца и слично. Забеле-жено је неколико смртних случајева код спортиста који су га злоупотребљавали, јер повећан број еритроцита повећава вис-козност крви, а тиме склоност тромбози и инфаркту миокарда.

За стимулацију стварања тромбоцита користе се **агонисти рецептора за тромбопоетин**: **елтромбопаг, лусутромбопаг, аватромбопаг и ромиплостим**. Прва три наведена лека су супстанце чији молекул донекле подсећа на пептиде, док је ромиплостим полипептид. Елтромбопаг, лусутромбопаг и аватромбопаг се примењују оралним путем, везани су за протине плазме у високом проценту и метаболишу се у јетри на цитохромима. Ромиплостим се примењује као поткожна ињекција, а разграђује се као и остали полипептиди у ретикулоендотелијалном систему. Агонисти рецептора за тромбопоетин се користе за лечење различитих врста тромбоцитопеније. Нежељена дејства ових лекова су тромбозе, тромбоцитоза и стимулација раста неких малигних тумора.

Табела 24. Дозе хематолошких фактора раста

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	ДОЗНИ интервал
Еритропоетин	i.v., s.c.	100 IJ/kg	3 дана
Филграстим	i.v., s.c.	5 μg/kg	24 часа
Молграмостим	i.v.	250 μg/m2	24 часа

АНТИАГРЕГАЦИОНИ ЛЕКОВИ

У артеријама, где је струја крви веома брза, настају бели тромби сачињени само од агрегованих тромбоцита. Тромби обично настају на местима где дође до руптуре атероматозног плака, тј. где прсне ендотел и

огoли се интима. Агрегацију тромбоцита помажу и убрзавају тромбоксан A_2 и аденозин дифосфат (ADP), а успорава је циклични аденозин монофосфат (cAMP). Све ове супстанце су продукти самих тромбоцита. Сам чин агрегације се одвија везивањем фибриногена једним крајем за гликопротеинске IIb/IIIa рецепторе на тромбоцитима, а другим крајем за Фон Вилебрандов фактор у огољеној интими крвног суда.

Агрегација тромбоцита се може смањити леком који инхибира синтезу простагландина у тромбоцитима (ацетил-салицилна киселина), леком који повећава концентрацију cAMP-а у тромбоцитима (дипиридамол), леком који блокира рецепторе за ADP-а (тиенопиридини [тиклопидин, прасугрел и клопидогрел] и тикагрелор) или лековима који се везују за IIb/IIIa рецепторе на тромбоцитима и инактивирају их (абциксимаб, ептифибатид и тирофибан).

Ови лекови се користе пре свега профилактички, за спре-чавање настанка тромбозе коронарних артерија (превенција инфаркта миокарда) и церебралних артерија (превенција инфаркта мозга). Такође спречавају тромбозу после перкутаних интервенција на коронарним артеријама.

Ацетилсалицилна киселина антиагрегационо дејство испољава само у малим дозама (100 mg/дан или 300 mg сваки трећи дан) јер веће дозе инхибирају и стварање простагландина ендотела, простациклина, (PG I) који иначе има антиагрега-ционо и вазодилататорно деловање.

Ефикасност аспирина, дипиридамола, клопидогрела, пра-сугрела и тиклопидина је слична, али тиклопидин има најоз-бињнија нежељена дејства: мучнина и дијареја код 20% боле-сника, хеморагија код 5% и неутропенија код 1% болесника. Зато се ***тиклопидин*** користи обично код болесника који не могу да толеришу аспирин (преосетљивост, бронхијална астма и др), у дози од 250 mg/12 часова, орално. Тиклопидин се данас користи веома често за превенцију тромбозе код пацијената код којих је уграђен коронарни стент.

Клопидогрел и ***прасугрел*** такође инхибирају везивање ADP-а за рецепторе на тромбоцитима, и то за тип рецептора $P2Y_{12}$. Оба ова лека се могу давати у комбинацији са аспи-рином код пацијената који имају акутни коронарни синдром (чине га нестабилна ангина пекторис, инфаркт миокарда са и без ST- елевације), јер доводе до смањења смртности, поновних инфаркта миокарда и мозга код таквих пацијената. И клопидогрел и прасугрел се примењују само једном дневно, у оралној дози од 75 mg (клопидогрел), односно 5-10 милиграма (прасугрел). Најозбиљније нежељено дејство ових лекова је крварење из гастроинтестиналног тракта или у мозгу.

Клопидогрел се све мање користи, јер за разлику од прасугрела, његова

активност зависи од количине активног метаболита који настане у јетри. Код једног броја пацијената стварање активног метаболита је слабије из генетских разлога, па клопидогрел код њих неће бити ефикасан. Такође, многи лекови могу утицати на метаболизам клопидогрела и тако смањити или појачати његово дејство, што често не можемо контролисати.

Тикагрелор такође омета дејство ADP-а на $P2Y_{12}$ рецеп-торима, али се не везује за место везивања ADP-а, већ за неки други део рецептора, реверзибилном везом. Тикагрелор се, као и клопидогрел и прасугрел, користи код пацијената који имају акутни коронарни синдром, јер доводи до смањења смртности, поновних инфаркта и шлогова код таквих пацијената. Ефика-сност тикагрелора је иста или нешто већа од ефикасности кло-пидогрела, а најзначајније нежељено дејство су крварења. Тик-агрелор се примењује оралним путем.

Дипиридамол се користи као додатак оралним антико-агулантним лековима, када они не могу сами да контролишу тромботичке процесе у организму (нпр. код пацијената са веш-тачким валвулама, у дози од 75 mg/8 часова, орално). Такође се користи у комбинацији са ацетилсалицилном киселином у секундарној превенцији исхемијског инфаркта мозга. Нежељена дејства дипиридамола су: конфузија, болови у трбуху и главобоља.

Моноклонско антитело ***абциксимаб*** се везује за тром-боците и спречава њихову агрегацију. Користи се само у једној интравенској дози, искључиво за превенцију тромбозе коро-нарних артерија после перкутане транслуминалне ангиопла-стике или уградње стента. ***Тирофибан*** (мали, не-пептидни молекул) и ***ептифибатид*** (циклични пептид) се такође дају интравенски, у истим индикацијама као абциксимаб.

ФИБРИНОЛИТИЦИ

Ситне тромбе који настају у крвним судовима здраве осо-бе нормално одмах разграђује плазмин, ензим крвне плазме сличан трипсину, који кида фибринске ланце. Плазмин се обич-но налази у инактивном облику (плазминоген) и активира се под утицајем посебне супстанце ослобођене из оштећених ткива (тзв. ткивни плазминоген-активатор). Плазмин који се налази у плазми инактивира алфа2-антиплазмин, док плазмин који се нађе у тромбу остаје активан, и разграђује фибрин, тј. тромб.

Већ настали тромб се може “разбити” применом лекова који активирају плазминоген и претварају га у плазмин. Нај-пре се користила

стрептокиназа (добијена из екстракта културе стрептокока), пре свега за лечење свежег инфаркта миокарда (у првих 12 часова), свеже плућне емболије и дубоке венске тромбозе. Стрептокиназа делује индиректно: прави комплекс са плазминогеном, при чему се он активира и претвара друге молекуле плазминогена у плазмин. Примењује се полако интравенски, у виду i.v. инфузије. Доза стрептокиназе за лечење инфаркта миокарда је 1.500.000 IJ, примењена у 100 ml физио-лошког раствора који се инфундира полако, у току 1 часа. Примену стрептокиназе прате следеће компликације код мањег броја болесника: крвављење, повишена телесна температура и алергијске реакције. Елиминација стрептокиназе је двофазна: у првој фази ($T_{1/2}$ = 12 минута) лек се дистрибуира, а у другој ($T_{1/2}$ = 25 минута) лек губи ензимску активност. Стрептокиназа се сада мало користи, јер је ризик од алергијских реакција после њене примене, посебно поновљене, већи него код других тромболитика.

Анистреплаза је комплекс стрептокиназе и плазминогена који је инактивиран додатком анизоил-радикала. Када се убриз-га у вену, анизоил-радикал спонтано лизира и стрептокиназа активира плазминоген. Пошто је у тренутку примене инактив-на, анистреплаза се може дати и у виду и.в. ињекције, релатив-но брзо.

Урокиназа је такође фибринолитик; то је ди-пептидна протеаза која се нормално ствара у ћелијама тубула бубрега. У пракси се ретко користи за тромболизу, јер подједнако активи-ра и циркулишући плазмин, и плазмин везан за тромб. Није имуногена. Време полу-елиминације урокиназе је око 20 минута.

Новији фибринолитик је ***алтеплаза***, хумани тквивни акти-ватор плазминогена који се производи рекомбинантном техни-ком (генетским инжињерингом - ген који носи информацију за неки протеин се унесе у E. coli, а она затим у великим количи-нама синтетише тај протеин). За разлику од стрептокиназе и анистреплазе, алтеплаза није имуногена, тј. не изазива алергиј-ске реакције. Сматра се да алтеплаза селективно делује на плазминоген који се налази везан у тромбу, па су компликације ређе. Међутим, ретромбоза је чешћа код примене алтеплазе, вероватно због кратког времена полу-елиминације (5 – 10 минута).

Данас се у пракси користе и две нове варијанте хуманог ткивног активатора плазминогена, ***ретеплаза*** (има само оне делове молекула који су потребни за везивање за фибрин и протеолитичко дејство) и ***тенектеплаза***. Ретеплаза делује брже и ефикасније од алтеплазе (дубље продире у тромб), а тенектеплаза се јаче везује за фибрин у тромбу, дуже делује од алтеплазе и може се применити као интравенска ињекција. У

току су клиничке студије дезмотеплазе, која се још специфич-није везује за плазминоген који је везан у тромбу.

После завршене примене тромболитика, болеснику треба дати хепарин и оралне антикоагулансе, јер то смањује учеста-лост ре-тромбозе.

Главно нежељено дејство при примени фибринолитика је крвављење (у дигестивном тракту илу ЦНС-у). Може се суз-бити инхибицијом претварања плазминогена у плазмин помоћу транексамичне киселине или директном инхибицијом плазмина апротинином.

Антифибринолитици

Транексамичну киселину и аминокапроичну киселину понекад користимо за сузбијање патолошке фибринолизе (локално или системски) или лизе коагулума код субарахноидалне хеморагије, како не би дошло до новог крвављења. Доза транексамичне киселине је 15 mg/kg у почетку, а затим 30 mg/kg/6 часова орално или 10 mg/kg/6 часова интравенски. Нежељена дејства транексамичне киселине су епилептички напади, поремећаји вида због оштећења ретине, интраваскуларна тромбоза и хипотензија.

Аминокапроичну киселину такође можемо примењивати интравенски и орално. Озбиљна нежељена дејства аминокапроичне киселине су интраваскуларне тромбозе, стварање коагулума у мокраћним путевима код хематурије и миопатија са некрозом мишића.

Од кључног значаја за безбедност болесника је направити разлику између стања патолошке фибринолизе и дисеминоване интраваскуларне коагулације (DIC), јер примена антифибринолитика код DIC-а погоршава стање и доводи до нових интраваскуларних тромбоза. Код патолошке фибринолизе број тромбоцита је мање-више нормалан, док је код DIC-а јако снижен; код DIC-а је протамински паракоагулациони тест позитиван, док је код патолошке фибринолизе позитиван еуглобулински тест лизе коагулума.

КРВ И ПРЕПАРАТИ ДОБИЈЕНИ ПРЕРАДОМ КРВИ

Применити крв значи применити лек, али истовремено и трансфудирати течно ткиво. Зато је примена крви знатно ком-пликованија од примене осталих лекова. Пре свега треба обез-бедити подношење трансфудиране крви: она мора бити анти-генски слична крви примаоца. Прималац и

давалац крви морају имати исту крвну групу у ABO и Rh систему, а тестови интер-реакције (серум примаоца са еритроцитима даваоца и серум даваоца са еритроцитима примаоца) морају бити негативни.

Целокупну крв (“пуну крв”) примењујемо у принципу само када треба надокнадити акутно изгубљену крв (нпр. код јаког спољашњег или унутрашњег крвављења). У свим осталим случајевима треба примењивати издвојено поједине елементе крви. Целокупна крв се примењује интравенски, у појединач-ним дозама од 200 - 400 ml од једног даваоца. При примени целокупне крви мора да се користи инфузиони систем који има уграђен филтер како би се избегло уношење у крвоток боле-сника великих честица насталих агрегацијом и деструкцијом еритроцита током стајања крви. Примену крви (трансфузију) може обављати једино лекар! После увођења венског катетера и прикључења боце са крвљу преко система на њега, лекар треба да примени око 50 ml крви, а затим прекине трансфузију идућих 10-так минута. У том времену болесник се пажљиво опсервира трагајући за знацима трансфузијске реакције услед евентуалне инкомпатибилности крви примаоца и крви даваоца (болови у лумбалном пределу, тахикардија, хипотензија). Тек ако ових знакова нема, наставља се са даљом применом крви, брзином од око 10-20 ml/min.

Целокупна крв се после узимања може чувати у хладњаку на 4°C и до 40 дана ако је претходно стабилизована презервати-вом као што је мешавина CP2D-A:

C - цитрат (везује јоне калцијума и тако спречава коагу-лацију)

P - фосфат

2D - двострука количина глукозе у односу на раније презервативе

A - аденин.

После трансфузије крви око 70% еритроцита преживи 24 часа. Тромбоцита има мало у целокупној крви, јер они про-падају већ после 24 часа од почетка чувања крви у хладњаку. Такође, целокупна крв садржи као функционалне само стабил-не факторе коагулације (2, 7, 9 и 11).

Уместо целокупне крви могу се применити само ери-троцити (тзв. “паковани еритроцити” или “еритромаса”) који се добијају када се из пуне крви издвоји плазма. Паковане ери-троците је боље примењивати за надокнаду изгубљене крви (наравно уз физиолошке растворе) од целокупне крви јер је са плазмом одстрањена сувишна количина Na^{+}, K^{+}, млечне кисе-лине и цитрата. Еритромаса се може чувати у замрзнутом стању (“замрзнути еритроцити”), али се тада не може кори-стити у хитним стањима.

Посебан препарат еритроцита представљају “**испрани еритроцити**”. Ту се еритромаса испира у физиолошком рас-твору све док се од еритроцита потпуно не одстране леукоцити и тромбоцити. Овакав препарат еритроцита се користи само код особа које су алергичне на неке антигене леукоцита и тромбоцита.

Од крви се могу направити и **концентрати тромбоцита** у волумену од 50 ml. Рок трајања једног концентрата је 5 дана од момента узимања крви. Концентрати тромбоцита се користе за лечење тромбоцитопенија.

Из крви се може издвојити **плазма** и користити за надокнаду волумена изгубљене крви. Само ако је свежа (издвојена одмах по узимању крви од даваоца) или “свеже замрзнута” (замрзнута свежа плазма) плазма садржи и неста-билне факторе коагулације 5 и 8, па се може користити осим за надокнаду волумена и за лечење поремећаја коагулације (нпр. хемофилије). За терапију поремећаја коагулације могу се кори-стити и посебно припремљени концентрати појединих фактора коагулације или тзв. “**криопреципитат**” који се добија из свеже плазме и садржи све факторе коагулације.

За надокнаду волумена изгубљене крви као и за надок-наду изгубљених протеина плазме (нпр. код опекотина, нефрот-ског синдрома и сл) користе се **концентрати албумина** издво-јених из крви. Ти препарати се обично праве у концентрацијама од 5% и 20%. Када се примени укупно 25g албумина, то представља осмотски еквивалент за 500 ml плазме. Предност албумина у односу на плазму је у немогућности преношења вируса хепатитиса.

Посебним поступком се из крви могу издвојити поједини фактори коагулације, и концентрисати до постизања довољне дозе за лечење стања у којима ти фактори недостају. Постоје **концентрати фактора 8**, који се користе за лечење болесника са хемофилијом А, **концентрати фактора 9**, који се користе за лечење хемофилије Б, и **концентрати активираног фактора 7**, који се користе за лечење болесника са Фон Вилебрандовом болешћу, као и коагулопатија после екстремних искрвављења или у току инсуфицијенције јетре. Код пацијената са хемофилијом код којих су се појавили инхибитори фактора коагулације (антитела) користи се тзв. **анти-инхибиторни коагулациони комплекс**, који садржи већ активиране факторе коагулације који су зависни од витамина К.

Нежељена дејства трансфудиране крви и препарата добијених из крви

Хемолитичка реакција може настати после трансфузије пуне крви или еритромасе ако постоји инкомпатибилност ABO, Rh или осталих антигених група између даваоца и примаоца крви. То се може догодити ако се направи грешка у одређивању крвних група или интерреакцији. Хемолиза доводи до хемогло-бинемије и хемоглобинурије. Симптоми хемолитичке реакције су: осећај топлоте и бола дуж вене у коју се даје крв, бол у лумбалном пределу (због некрозе тубула и реактивне запаљењеске реакције), црвенило лица, бол у грудима, грозница, хипотензија са тахикардијом. Код око 30% болесника долази до дисемино-ване интраваскуларне коагулације.

Фебрилна реакција. Пораст телесне температуре се може јавити после примене целокупне крви, еритромасе, плазме, тромбоцита или фактора коагулације. То је релативно честа не-жељена реакција (око 1%).

Алергијске реакције такође могу настати после примене крви, еритроцита, плазме, албумина или фактора коагулације.

Инфекције. Применом пуне крви, еритромасе, тромбоци-та или плазме могу се пренети сифилис, маларија, хепатитиси B, C и E, AIDS, цитомегаловирус и велики број бактерија које контаминирају узету крв. Данас се у нашој земљи рутински крв тестира на сифилис, хепатитис B и C и AIDS.

Тромбофлебитис на месту примене трансфузије и **плућ-ни едем** прате продужене трансфузије и трансфузије претерано великих количина ових препарата.

КОЛОИДНИ РАСТВОРИ

Колоидни раствори садрже честице велике молекуларне тежине које тешко излазе из крвотока кроз поре у зидовима ка-пилара. Захваљујући томе, колоидни раствори подижу онкот-ски притисак плазме и привлаче воду из интерћелијског простора у крвну плазму. Крајњу ефекат је повећање волумена плазме (тиме и крви), па колоидне растворе често називају "плазмаекспандери". До сада су највише коришћени декстрани, желатин и етерификовани скробови.

Декстрани су полисахариди које бактерије стварају од глукозе. Декстран 70 садржи честице тешке 70.000 далтона и производи се у концентрацији од 6% у изотоничном раствору глукозе (5%). Користи се за краткотрајно

повећање волумена плазме код акутних крвављења. Омета одређивање крвних гру-па, па зато узорке крви треба узети пре примене декстрана. Треба водити рачна да се не предозира (дати највише 500 ml до 1L за 24 часа) јер може довести до претеране експанзије плазме и интерћелијског простора (један део честица ипак изађе из капилара) што се испољава едемом плућа и других ткива.

Декстран 40 садржи честице тешке 40.000 далтона и прави се у концентрацији од 10% у изотоничном раствору глукозе. Користи се пре свега за побољшање протока крви кроз ткива када постоји сужење артерија екстремитета услед артериоскле-розе; разлог за ову употребу је његово својство да смањује аглутинацију еритроцита и вискозност крви. Има иста нeже-љена дејства као декстран 70.

Желатин садржи честице тешке око 30.000 далтона; изра-ђује се као 4% раствор у изотоничном раствору натријум хлорида (0.9%). Користи се за надокнаду волумена изгубљене крви. Као и декстрани, желатин може довести до едема плућа и погоршања конгестивне срчане инсуфицијенције.

Етерификовани скроб је скроб сачињен од 90% амилопек-тина који је етерификован са хидроксиетил групама. Молеку-ларна тежина честица етерификованог скроба се креће од 200.000 до 450.000 далтона. Прави се као 6-10% раствор у изо-тоничном раствору натријум хлорида. Користи се за надокнаду волумена изгубљене крви. И он може изазвати едем плућа ако се предозира (дневни максимум до 1.5L).

КРИСТАЛОИДНИ РАСТВОРИ

Кристалоидни раствори су бистри раствори електролита или простих шећера у води. Користе се у виду интравенске инфузије за надокнаду губитка воде, електролита или крви у целини. Најчешће се користе раствори изотонични са крвном плазмом (око 300 mOsmol/l): 5% глукоза, 0.9% натријум-хло-рид, сложени физиолошки раствори (***Рингеров*** раствор [Ca^{2+} 2.2mM/l, K^+ 4mM/l, Na^+ 147mM/l, Cl^- 156 mM/l], ***Хартманов*** раствор, тј. Рингер-лактат [Ca^{2+} 2 mM/l, K^+ 5 mM/l, Na^+ 131 mM/l, Cl^- 111 mM/l, HCO_3^-/у виду лактата/ 29 mM/l] и ***Дероу*** раствор [енгл. Darrow, Na^+ 120mM/l, K^+ 35 mM/l, Cl^- 105 mM/l, laktat 50 mM/l]) и комбинације NaCl са глукозом ("глукосали-ни" раствор - 1:1 изотонична глукоза и изотонични NaCl). Раствор глукозе се користи када постоји само дефицит воде, док се остали раствори користе код губитка и воде и електро-лита. Дероу раствор се користи када постоји ацидоза удружена са хипокалемијом.

За корекцију ацидозе користи се раствор $NaHCO_3$ у концентрацији од 8.4% (тада 1 ml раствора садржи 1 mM бикарбоната). Овај раствор се може применити као спора интравенска ињекција или као додатак инфузији изотоничног натријум хлорида.

За корекцију хипокалемије користи се 7.4% раствор KCl (1 ml оваквог раствора садржи 1 mM калијум хлорида). Приме-њује се као додатак инфузији изотоничног натријум хлорида, а дозира се према тежини хипокалемије (обично се не прелази доза од 30 mM сваких 8 часова).

ПАРЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА

Увек када болесник не може да узима храну орално више од 7 дана, треба применити парентералну исхрану. Она се примењује интравенски, преко централног венског катетера, због високе осмоларности раствора (ако се примењује преко пери-ферне вене, неминовно долази до тромбофлебитиса).

Одраслој особи треба дневно дати 2000-2500 кCal са 10-14g азота из аминокиселина (1 g азота = 6.25 g протеина) у укупно 2-3 L течности.

Раствори који се користе треба да садрже све есенцијалне и многе неесенцијалне l-аминокиселине. Извори енергије које треба применити у овим растворима су глукоза и емулзије масти. Глукоза треба да даје 60% енергије, а масти око 30-40% (1 g глукозе = 4 кCal, 1 g масти = 9 кCal). Емулзије масти имају најмању осмоларност и могу се, осим преко централног венског катетера, применити и преко периферне вене. Емулзије масти осим енергетске вредности имају још једну: садрже есенцијал-не масне киселине.

Раствори за парентералну исхрану треба такође да садрже основне електролите (Na^+, Cl^-, K^+, Ca^{2+}), довољно фосфата (20-30 mM дневно) како би се обезбедила фосфорилација глукозе, и макро- и микро-елементе. Истовремено са почетком паренте-ралне исхране, болеснику треба дати интрамускуларно ударне дозе витамина B_{12} и фолне киселине; остале витамине треба примењивати 2 пута недељно.

За све време примене парентералне исхране треба често контролисати електролитни статус болесника!

Нежељена дејства парентералне исхране су: стварање муља у жучној кесици, холестаза и поремећаји вредности те-стова функције јетре. После примене емулзија масти може доћи до фебрилних реакција; сем тога, емулзије масти ометају мере-ње парцијалног притиска кисеоника и угљен-

диоксида и кон-центрације калцијума у крви.

ЕНТЕРАЛНА ИСХРАНА

У литератури се израз „ентерална исхрана“ раније непрецизно користио само за поједине методе примене посебних формулација хране код пацијената који нису у стању да сами узимају храну у уобичајеном облику. Од 2006. године, када је Европско друштво за клиничку исхрану и метаболизам донело своје смернице за ентералну исхрану, појам ентералне исхране је прецизно дефинисан и обухвата „све облике нутриционе подршке који подразумевају употребу посебне дијете за специјалне медицинске намене“. Препарати за ентералну исхрану су течни, и примењују се тако што их пацијент пије, или преко назогастричне или назојејуналне сонде. У до сада највећој мултицентричној клиничкој студији која је упоредила ентералну исхрану преко назогастричне сонде са исхраном преко назојејуналне сонде, је показано да нема разлике у клиничким исходима између група, укључујући морталитет, дужину хоспитализације, примену препарата и учесталост пнеумоније услед аспирације.

Ентералном исхраном треба обезбедити око 25–30 kCal/kg/дан. Препарати за ентералну исхрану се могу поделити на ***полимерне*** препарате, код којих доминирају макромолекули протеина, угљених хидрата и липида, ***дигестиране*** препарате, код којих су макромолекули углавном разграђени до пептида, кратколанчаних угљених хидрата и масних киселина, и на ***препарате за посебне намене***, са смањењем појединих састојака (нпр. препарат са смањеним садржајем протеина, који се користи код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега).

ВИТАМИНИ

Витамине је први дефинисао Хофмајстер: “Витамини су у животињском и биљном свету распрострањене, у храни само у малим количинама присутне супстанце које су нужне за раст и одржавање животињског тела”. Витамини су уствари коензими, неопходни за функционисање већине ензима у ћелијама човека и животиња. Још увек важи стара подела витамина на раствор-љиве у мастима (A, D, E и K) и растворљиве у води (B_1, B_2 комплекс/рибофлавин, никотинамид, никотинска киселина, фолна киселина, пантотенска киселина /, B_6, B_{12}, C и H). О витаминима D, K, B_{12} и

фолној киселини се говори на другим местима у уџбенику.

Витамин А (ретинол). Витамин А постоји у природи у 2 облика: ретинол (A_1) и 3-дехидроретинол (A_2). Такође се вита-мин А може у људском организму синтетисати из провитамина А - биљних пигмената α, β и γ-каротена. Витамина А има доста у животињској јетри, жуманцету јајета и млеку; каротени се налазе у обојеном поврћу (шаргарепа, зелено поврће). Постоји депо витамина А у јетри.

Витамин А се у организму оксидише до својих активних облика: алдехида ретинала и ретиноичне киселине. Алдехид је саставни део видног пурпура, родопсина, а ретиноична кисе-лина је неопходан фактор за раст костију, зуба и епитела.

Недостатак витамина А (хиповитаминоза А) се јавља код дефицитарне исхране. Симптоми су: ноћно слепило, керати-низација коњуктиве, замућење рожњаче (Битот-ове мрље у почетку, касније кератомалација), дефекти у развоју епифизе и зубне глеђи, кератинизација коже, већа склоност инфекцијама. Дневна потреба за витамином А је око 2000 IJ.

Витамин А се користи за превенцију и лечење хипови-таминозе. Терапијска доза витамина А је 25000 IJ / 24 сата, орално.

Нежељена дејства витамина А се испољавају када дође до претераног нагомилавања ове супстанце у организму (хипер-витаминоза А). Симптоми и знаци хипервитаминозе А су: сува и перутава кожа, пораст интракранијалног притиска, алопеција, оток јетре, слезине и дугих костију.

Деривати витамина А су такође нашли терапијску примену. Они се могу поделити на четири генерације према времену када су ушли у широку употребу. ***Прву генерацију*** чине третиноин и изотретиноин. Транс-ретиноична киселина (**третиноин**) се приме-њује локално у лечењу акни јер убрзава десквамацију епител-них ћелија и тако спречава запушавање канала лојних жлезда. И 13-цис-ретиноична киселина (**изотретиноин**) поседује исти ефекат, али се користи системски за лечење тешких облика цистичних акни (0,5 mg/kg /12 часова, орално). ***У другу генерацију*** деривата витамина А спадају етретинат и ацитретин. Ароматизацијом шесто-циклуса у молекули ретиноичне киселине добија се **етретинат**. Етретинат и ацитретин делују повољно на болеснике са псоријазом, посебно ако имају пустулозну форму. **Ацитретин** се користи и за лечење дискоидног лупуса због свог антиинфламаторног и антипролиферативног дејства. Нежељена дејства изотретиноина и етретината подсећају на хипервитаминозу А. Осим тога, поседују тератогено дејство. **Адапален** и **бексаротен** чине ***трећу генерацију***, док ***четврта генерација*** има само једног представника: трифаротен. **Адапален** се користи као локални

препарат за лечење псоријазе, себореје, акни и ихтиозе. Нежељена дејства адапалена су црвенило коже, сувоћа коже, свраб и хронична упала са хиперпигментацијом. **Бексаротен** је индикован за лечење кожних манифестација Т-ћелијског лимфома, и примењује се оралним путем. Од нежељених дејстава бексаротен изазива леукопенију, хипотиреозу, хиперлипидемију и ексфолијативни дерматитис. Представник четврте генерације, **трифаротен**, се користи као локални препарат за лечење акни. Нежељена дејства су иста као код адапалена из треће генерације: црвенило коже, сувоћа коже, свраб и хронична упала са хиперпигментацијом.

Витамин Е (токоферол). Витамин Е се налази у клицама разног семења, у зеленом лиснатом поврћу и легуминозама (пасуљ, грашак). Витамин Е се сам лако оксидише и тако штити од оксидације друге супстанце - пре свега витамина А и незасићене масне киселине у мембранама ћелија. Сматра се да овај антиоксидативни ефекат витамина Е може бити од користи код многих дегенеративних и малигних обољења, али то није још доказано у контролисаним клиничким студијама. Једина до сада потврђена последица недостатка витамина Е је хемолиза код превремено рођене деце.

Дневна потреба за витамином Е је око 10 mg. Нежељена дејства витамина Е нису описана.

Витамин B_1 ***(тиамин).*** Тиамин је коензим у реакцијама оксидативне декарбоксилације α-кето киселина, посебно пиру-вата. Налази се у животињској јетри, месу, црном брашну и легуминозама.

Недостатак витамина B_1 може довести до конгестивне инсуфицијенције срца (тзв. влажни бери-бери) или до неуро-патије, атрофије мишића, офталмоплегије, нистагмуса, атаксије и когнитивног слабљења ("суви бери-бери"). Код алкохоличара такође може доћи до дефицита витамина B_1 који се манифестује Верникеовом енцефалопатијом. Дневна потреба за витамином B_1 износи око 1,5 mg.

Витамин B_1 се користи за лечење хиповитаминозе B_1. Не-жељена дејства нису позната. Код неуролошких манифестација недостатка тиамина и код тешког степена дефицита уопште витамин треба надокнадити **интравенским** путем, како би што пре деловао и спречио појаву иреверзибилних оштећења нервног система. Ако особа има дефицит тиамина, макар и маргинални, ***када прима инфузију раствора глукозе неопходно је дати и тиамин***, јер ће иначе доћи до провокације акутне срчане инсуфицијенције. Због метаболизма глукозе нагомилавају се пируват и лактат, који не могу бити даље искоришћени у Кребсовом

циклусу (пируват не може бити декарбоксилисан јер нема кофактора - тиамина).

Витамини B_2 комплекса. Рибофлавин је саставни део флавин-аденин-динуклеотида, коензима који учествује у трансферу водоника у многим реакцијама ћелијског дисања и метаболизма аминокиселина, масних киселина и угљених хидрата. Налази се у млеку, јетри, јајима и зеленом лиснатом поврћу. Дневна потреба за рибофлавином је око 1,7 mg.

Недостатак рибофлавина се манифестује запаљењем усана (хеилитис), појавом жвала (хеилоза) и сметњама на очима (фотофобија, печење у очима, свраб). Хипервитаминоза није описана. Рибофлавин се користи само за лечење хиповитами-ноза.

Никотинамид је саставни део коензима никотинамид-аденин-динуклеотида (NAD) и никотинамид-аденин-дину-клеотид-фосфата (NADP) који учествују у реакцијама преноса водоника. Недостатак никотинамида изазива болест пелагру, која се карактерише симптомима који почињу на три слова ‵‵Д" : Деменција, Дерматитис (смеђа боја коже) и Дијареја. Дневна потреба за никотинамидом је око 20 mg. Никотинамид се налази у месу, јетри, пшеничном хлебу и зеленом поврћу. Користи се само за лечење хиповитаминозе - пелагре.

Пантотенска киселина је саставни део коензима А (CoA) који је неопходан за метаболизам масних киселина и сирћетне киселине. Налази се у скоро свим намирницама (зато је и добила име "пан"-тотенска киселина; пан=све, свуда). Дневна потреба за пантотенском киселином је 10 mg. Недостатак ове киселине доводи до неуропатије која се манифестује парестезијама на стопалу (‵‵синдром стопала која горе").

Витамин B_6 (пиродоксал) је коензим у реакцијама тран-саминације и декарбоксилације аминокиселина. Налази се у месу, јетри, црном брашну, зеленом поврћу. Дневна потреба за витамином B_6 је 2 mg.

Недостатак витамина B_6 изазива иритабилност, конвул-зије, хипохромну анемију и периферни неуритис. Јавља се и себореја. Примена изониазида доводи до дефицита витамина B_6, па се он превентивно примењује заједно са изониазидом. С друге стране, предозирање витамина B_6 може довести до сензорне неуропатије.

У великим дозама (100-400 mg/дан) витамин B_6 може да ублажи идиопатску сидеробластну анемију.

Витамин С (аскорбинска киселина) је антиоксидативно средство

које спречава оксидацију ензима неопходних за хидроксилацију пролина. Тиме се омогућава изградња квали-тетног колагена богатог хидроксипролином. Витамин C такође олакшава претварање фолне у фолинску киселину, и неопходан је за нормално метаболисање тирозина и фенилаланина. Дневна потреба за витамином C је 60 mg. Витамина C има доста у лимуну, поморанџи, парадајзу, шипурку, купусу. Недостатак витамина C се манифестује скорбутом (оштећење капилара, крвављење, гингивитис, испадање зуба) и отежаним зараста-њем рана. Витамин C треба користити само за лечење дефици-та. Предозирање витамином C доводи до оксалурије, стварања калцијум - оксалатних каменаца у бубрегу и дијареје.

Биотин (витамин H) је коензим за карбоксилацију. На-лази се доста у квасцу и месу. Дневна потреба је 0,25 mg. Недо-статак витамина H се манифестује дерматитисом и алопецијом. Недостатак се јавља код прекомерног уношења сирових јаја - протеин авидин из беланцета везује витамин H и омета му апсорпцију. Хипервитаминоза није описана.

КАЛЦИЈУМ (Ca)

Калцијум је један од најзаступљенијих елемената у орга-низму човека. Он је неопходан као интраћелијски секундарни гласник који омогућава несметано одвијање виталних процеса ексцитације и контракције у нервном и мишићном ткиву. По-раст концентрације калцијума у цитоплазми пресинаптичких нервних завршетака је неопходан корак који омогућава ослоба-ђање неуротрансмитера; за секрецију и ендокриних и егзокри-них жљезда потребно је да повећана концентрација калцијума у цитоплазми доведе до контракције микротубула и егзоцитозе везикула са секретом; да би актин и миозин у мишићним ћели-јама могли да ступе у интеракцију и доведу до контракције по-требно је да калцијум отклони инхибиторно дејство тропонин-тропомиозинског комплекса.

Калцијум у екстраћелијском простору је важан регулатор надражљивости ћелијских мембрана ексцитабилних ткива (нервног, мишићног, жлезданог, срца и крвних судова). Пад његове концентрације у серуму доводи до хиперексцита-билности (аритмије, тетанија), а пораст изнад нормалних вред-ности до депресије ексцитабилних ткива.

Калцијум је неопходан за нормалну изградњу и раст коштаног ткива. Поред тога, током ресорпције кости ослобо-ђени минерали неутралишу јоне водоника; изградња костију, супротно, доводи до ослобађања ових

јона. Значи, кости су и депо калцијума, и резервоар електролита и пуфера.

Нормално се око 30% орално унетог калцијума апсорбује у танком цреву. Основни регулатор апсорпције је стероидни хормон 1,25 дихидрокси-холекалциферол.

У организму одраслог човека имао око 1200 g калцијума. Преко 99% целокупног калцијума је депоновано у костима, углавном као хидроксиапатит. Због стално присутног ремоде-лирања скелета код одраслих особа дневно се ослобађа од 250 mg до 1 g калцијума у системску циркулацију; током дана се та количина поново акумулира у костима.

Око 40% до 50% калцијума у серуму је везано за протеине плазме, углавном албумине. Неколико процената серумског калцијума је везано за органске анјоне, а око 50% је у слободној, јонизованој форми. Слободни, јонизовани калцијум је заправо активан, тако да се на везани део серумског калци-јума може гледати као на ***депо*** калцијума.

Калцијум се углавном излучује преко столице, жучи и урина (99% филтрираног калцијума се реапсорбује у тубу-лима).

Корисно је ради израчунавања потребних доза калцијума знати да 1 mM калцијума садржи 40 mg овог јона.

За оралну примену калцијума највише се користе пре-парати калцијум-карбоната, док се за парентералну (интравен-ску) примену користе калцијум-глуконат и калцијум-хлорид. Приликом дозирања ових препарата треба имати на уму да различите соли калцијума садрже различите количине калцију-мових јона (због различите молекуларне тежине), а да дозу увек треба рачунати према количини калцијумових јона коју ће пацијент примити.

Индикације за примену препарата калцијума су: застој срца (електромеханичка дисоцијација), хиперкалемија**,** хипер-магнезијемија, хиперфосфатемија**,** хипокалцемија**,** профилакса остеопорозе и интоксикација верапамилом**.** Примена калцијума је ***контраиндикована*** у следећим ситуацијама: код болесника који примају велике дозе кардиотоника и код којих се у ЕКG-у већ виде знаци токсичности (јер може доћи до настанка озбиљ-них коморских аритмија), код постојећих аритмија на срцу (јер се могу погоршати), код саркоидозе (јер може доћи до хипер-калцемије), код хиперкалцемије и хиперкалциурије, код дехи-дратације (због настанка хиперкалцемије), и у ситуацији када постоје хиперпаратиреоидизам или тровање витамином D (због настанка хиперкалцемије).

Препарате калцијума треба посебно пажљиво примењи-вати код болесника са инсуфицијенцијом бубрега, јер код њих лако долази до

хиперкалцемије. Посебно не треба примењивати препарате калцијум фосфата јер ће поред хиперкалцемије настати и хиперфосфатемија.

Нежељена дејства препарата калцијума

• Сви парентерални препарати калцијума оштећују зид вене кроз коју се примењују; зато их увек треба примењивати кроз велику вену.

• Пребрзо давање препарата калцијума интравенски изазива вазодилатацију са хипотензијом, мучнину, аритмије на срцу или чак застој срца. Зато се интравенска ињекција калцијума не сме применити за краће време од 20 минута!

• Када услед предозирања калцијума настане хиперкалцемија, јављају се следећи симптоми и знаци: замор, слабост, бол у трбуху, повраћање, опстипација, полиурија, полидипсија, калкулоза бубрега, калцификација рожњаче, депресија, конфузија, скраћен Q-T интервал и, на крају, застој срца. Овај синдром се, ради лакшег памћења, може изразити популарним језиком: “***Кости, камење, грчи се и стење!***”

• Нефролитијаза код продужене примене.

• Продужена примена алкалних соли калцијума (нпр. калцијум карбоната) је скопчана са настанком “милк-алкали” синдрома (хиперкалцемија, алкалоза).

МАГНЕЗИЈУМ (Mg)

Магнезијум је двовалентни катјон (Mg^{++}) који се највећим делом налази интрацелуларно. Као кофактор око 300 кључних ензима учествује у регулацији великог броја кључних процеса у организму, а пре свега стабилизује ћелијске мембране ексци-табилних ткива (нервног и мишићног). Као лек, магнезијум се примењује у виду соли: магнезијум сулфат, магнезијум хлорид, лактат, глуконат и карбонат.

Магнезијум је кофактор ензима који као извор енергије користе аденозин-трифосфат (АТР). Један од најзначајнијих таквих ензима је Na-K пумпа у мембранама ексцитабилних ћелија која обезбеђује успостављање потенцијала мировања. Ако нема довољно магнезијума, повећава се ексцитабилност нервног и мишићног ткива јер се K^+ не уноси у ћелије колико је потребно. Поред повећане ексцитабилности, недостатак магнезијума је повезан и са повећаним губитком калијума у урину, тако да хипомагнеземија погоршава хипокалемију. У клиничкој пракси је познато да се хипокалемија не може задовољавајуће кориговати уколико претходно

није коригован недостатак магнезијума.

Због свог стабилизирајућег деловања на мембране нерв-них и мишићних ћелија (и глатких и попречно-пругастих) маг-незијум испољава ***антиконвулзивно, антиаритмијско и вазодилататорно дејство***, а у већим дозама може довести до ***инхибиције неуромишићне трансмисије.***

Оксид магнезијума у контакту са хлороводоничном ки-селином желуца делује ***антацидно***, повишавајући интрага-стрични pH.

Магнезијум сулфат, када се узме орално, доспева у танко црево у високој концентрацији, тако да цревни садржај нагло постане хиперосмоларан. Под дејством осмозе, вода из зида црева прелази у лумен, растеже црево и изазива перисталтичке контракције које се завршавају дефекацијом. На овом механи-зму је засновано ***лаксантно*** деловање магнезијум сулфата ("горке соли").

Магнезијум се може применити орално или парентерално. Искључиво орално се примењују следеће соли магнезијума: магнезијум глуконат, магнезијум хлорид, магнезијум лактат и магнезијум карбонат. Орално се примењује и магнезијум оксид. Магнезијум сулфат се примењује и орално и парентерално (интравенски или интрамускуларно).

У организму просечне особе има око 25 g магнезијума. Око 99% овог јона се налази интрацелуларно, а остатак је дистрибуиран у екстрацелуларном простору. Концентрација укупног магнезијума у серуму се креће од 0.65 до 1.05 mM/l (ако се концентрација изражава у милиеквивалентима то је двоструко већи износ, јер јон магнезијума има две валенце). Од укупног магнезијума у серуму око 50% се налази у слободном (јонизованом) стању, које је заправо физиолошки активно.

Магнезијум се не метаболише, пролази кроз плаценту и улази у млеко. Излучује се пре свега преко бубрега, а у малој мери преко зноја и интестиналних секрета.

Препарати магнезијума су индиковани у следећим стањима: хипомагнезијемија, аритмије изазване кардиотонич-ким гликозидима, коморска тахикардија "torsades des pointes", лечење и превенција појаве нових конвулзија код еклампсије, опстипација, припрема црева за рендгенска снимања са контрастом, статус астматикус, превремени порођај, застој срца и превенција аритмија после уградње коронарног бај-паса.

Дозирање

Ради правилног дозирања корисно је знати да 1 mM магнезијума има 24 mg магнезијума. Све наведене дозе се односе на одраслу особу, ако

није другачије наглашено. Различите соли магнезијума садрже следећу количину елемен-тарног магнезијума:

Табела 25. Једињења магнезијума

Со магнезијума	1 г садржи елементарног магнезијума:	1 г садржи елементарног магнезијума:
MgCl2	120 mg	4.9 mM
Магнезијум глуконат	54 mg	2.2 mM
Магнезијум лактат	120 mg	4.9 mM
MgO	603 mg	24.8 mM
MgSO4	99 mg	4.05 mM

Примена магнезијума је контраиндикована код: боле-сника са AV блоком, јер може доћи до погоршања блока., хипермаг-незијемије и стања дехидратације.

Магнезијум треба пажљиво дозирати код инсуфицијен-ције бубрега, јер може доћи до хипермагнезијемије услед сма-њеног излучивања. Када се магнезијум примењује паренте-рално у трудноћи у периоду дужем од 4 недеље, могуће је да ће доћи до аномалија на костима и конгениталног рахитиса. При-мена магнезијума парентерално непосредно пре порођаја може довисти до хипермагнезијемије код новорођенчета која се испо-љава хипотонијом и депресијом централног нервног система.

Магнезијум се излучује у млеку мајке у концентрацијама двоструко већим од оних у серуму, тако да се не препоручује дојење после примене великих доза магнезијума код мајке.

Магнезијум испољава своја нежељена дејства углавном када дође до хипермагнезијемије. Тада настају: мучнина, повра-ћање, жеђ, црвенило коже са знојењем, аритмије, пад крвног притиска, поспаност, депресија, конфузија, губитак тетивних рефлекса, слабост мишића, кома и депресија дисања. Код изра-зито високих вредности магнезијума (>5 mM) у серуму долази до AV блока, а затим и застоја срца. Ако се примењује орално, магнезијум може изазвати грчеве у трбуху за којима следи дијареја.

Опасни ефекти високе концентрације магнезијума на срцу могу се сузбити интравенском применом препарата калцијума.

КАЛИЈУМ (K)

Калијум је активан у свом јонизованом облику (K^+). Он је доминантно интраћелијски јон. Његова концентрација у ћели-јама је око 150 mM/l, а у екстраћелијској течности 3.5-5 mM/l. Калијум се налази у довољним количинама у скоро свим врста-ма хране, а посебно у воћу и поврћу.

Јон калијума се из екстраћелијског простора активним транспортом "упумпава" у цитоплазму ћелија. Активни тран-спорт калијума потпомажу глукоза и инсулин. Преко својих канала у мембрани ћелије K^+ стално помало излази из ћелије и одржава потенцијал мировања мембране. Када дође до надражаја (ексцитације) ћелије отварају се натријумови канали у мембрани, натријум улази у ћелију и доводи до деполари-зације мембране. Када се затим затворе канали за натријум, отварају се канали за калијум који сада масивно излази из ће-лије и доводи до реполаризације, тј. повратка на потенцијал ми-ровања.

Калијум из интраћелијског простора се размењује са водониковим јонима из екстраћелијског простора. Тако када дође до ацидозе, H^+ улази у ћелије а K^+ излази из њих; када дође до алкалозе, H^+ излази из ћелија а K^+ улази у ћелије. Важи и обрнуто: хипокалемија доводи до изласка јона калијума из ће-лија и уласка јона водоника у ћелије, тј. до екстраћелијске алка-лозе; хиперкалемија доводи до уласка јона калијума у ћелије и изласка јона водоника из ћелија, тј. до екстраћелијске ацидозе.

Најзад, секреција јона водоника у бубрегу је у вези са уносом калијума. Ако је унос калијума недовољан, секретује се мање јона водоника у мокраћи и настаје блага ацидоза. С друге стране, ацидоза доводи до смањене секреције калијума, а алка-лоза повећава секрецију калијума.

Калијум се добро апсорбује из дигестивног тракта. Његова биоискористљивост је око 100%. Већ је речено да се највеће ко-личине јона калијума налазе унутар ћелија. Калијум се излучује превасходно преко бубрега и сасвим мало преко знојних жљезда. За 24 часа се излучи отприлике онолико калијума ко-лико је унето храном. Калијум се излучује у бубрегу пре свега тубуларном секрецијом, и то у дисталном тубулу и сабирним каналићима.

Индикације за примену калијума су хипокалемија и кар-дијални токсични ефекти кардиотоничких гликозида.

Здрава одрасла особа дневно уноси 40-80 mM калијума храном. Калијум треба примењивати тек пошто се одреди ње-гова концентрација у серуму и утврди дефицит. Оралне препа-рате увек давати у току јела због надражајног деловања на слузницу црева.

Калијум интравенски треба примењивати само разблажен (максимална концентрација 40 mM/l). Пре укључивања инфу-зије боцу треба добро промућкати јер калијум тежи да се тало-жи у доњим деловима боце. Брзина интравенске инфузије кали-јума не би требало да буде већа од 10 mM/час.

За лечење хипокалемије и токсичних ефеката дигиталиса примењује се доза калијума која зависи од концентрације кали-јума у плазми болесника. Обично је то доза од око 100 mM/дан код одраслих и око 2 mM/kg/дан код деце, у виду интравенске инфузије. Ако се калијум примењује орално, одраслима треба дати 100 mM/дан, а деци око 2 mM/kg/дан, подељено у 3-4 дозе.

Калијум не треба давати пацијентима који имају: хиперка-лемију, Адисонову болест, инсуфицијенцију бубрега, дехидра-тацију, срчане аритмије (јер је могуће погоршање), тешке опе-котине (јер су сви болесници склони хиперкалемији) или хи-перкалемијску фамилијарну периодичну парализу.

Нежељена дејства препарата калијума су:

• Улцерације зида једњака, желуца или црева уколико се препарат калијума из неког разлога (успорен мотилитет или опструкција) задржи и распадне, тако да се постигне изузетно висока концентрација калијума која оштећује мукозу. Улцерација може довести до крвављења или перфорације.

• Хиперкалемија (аритмије, парестезије, мишићна слабост, конфузија, хипотензија, AV блок, застој срца на крају).

• Интравенска примена концентрованог раствора калијума делује иритантно на зид вене и изазива бол; то се може ублажити применом лидокаина у интравенски раствор калијума (50 mg на целу дозу калијума).

НАТРИЈУМ БИКАРБОНАТ ($NaHCO_3$)

Натријум бикарбонат је алкална со која се користи за суз-бијање ацидозе. Нормална концентрација бикарбоната у плазми је 24-30 mM/l.

Бикарбонати су нормални састојци плазме у којој обав-љају пуферску улогу. Кад се бикарбонати унесу орално, они неутралишу киселину у желуцу, а вишак бикарбоната се затим потпуно апсорбује у цревима. Ако у крви има вишка бикар-боната, онда се они излучују преко бубрега, алкализујући урин. У бубрегу се бикарбонатни јони филтрују а затим реап-сорбују у проксималном тубулу.

Индикације за примену бикарбоната су: метаболичка аци-доза, застој

срца, потреба да се урин алкализује у оквиру форсиране алкалне диурезе и хиперкалемија.

За интравенску примену код одраслих се користи 8.4% раствор натријум бикарбоната (1 mM/ml), а код деце 4.2% раствор (0.5 mM/ml). Ако се натријум бикарбонат даје у виду интравенске ињекције, код деце брзина примене не сме бити већа од 10 mM/min. Ако се даје у виду инфузије, може се разблажити у физиолошком раствору или 5% глукози, а не сме се примењивати брже од 1 mM/kg/час.

ФАРМАКОЛОГИЈА РЕСПИРАТОРНОГ ТРАКТА

ЛЕЧЕЊЕ БРОНХИЈАЛНЕ АСТМЕ И ХРОНИЧНЕ ОПСТРУКТИВНЕ БОЛЕСТИ ПЛУЋА

Реч астма је грчког порекла, и значи "отежано дисање". У основи бронхијалне астме налазе се упала и претерана реакти-билност бронхијалног стабла, проузроковани алергијском реак-цијом, хладним ваздухом, физичким напором или инфекцијом. Под дејством поменутих фактора долази до ослобађања великог броја биолошки активних супстанци из нервних вла-кана, мастоцита, леукоцита и других ћелија. Ослобођени меди-јатори изазивају оток слузокоже и спазам бронхијалне мускула-туре, тј. сужење дисајних путева. Ако је код болесника са аст-мом утврђена веза између излагања алергену и појаве напада, говоримо о "спољашњој астми", а ако алергијска етиологија није јасна, говоримо о "унутрашњој астми". Особа са бронхи-јалном астмом има периоде побољшања и погоршања. Циљ ле-чења бронхијалне астме је спречавање појаве напада (превен-ција), и прекид напада који су већ настали. Око 5-6% деце и млађих особа има бронхијалну астму.

Хронична опструктивна болест плућа (HOBP) је обољење респираторних путева које се карактерише трајно смањеним протоком ваздуха и претераним хроничним инфламаторним одговором на штетне честице и гасове. Код пацијената се смењују егзацербације и ремисије. HOBP се јавља код старијих особа, обично дугогодишњих пушача, са учесталошћу од око 4%.

У лечењу и превенцији напад астме користимо две врсте лекова:

бронходилататоре и *антиинфламаторне лекове*. У бронходилататоре спадају агонисти β_2 рецептора, блокатори мускаринских рецептора, блокатори фосфодиестеразе, блокато-ри рецептора за леукотриене и стабилизатори мастоцита. Као антиинфламаторни лекови користе се кортикостероиди.

За ***прекид*** напада астме користе се агонисти β_2 рецептора са краткотрајним дејством, блокатори мускаринских рецептора, блокатори фосфодиестеразе и кортикостероиди (али примење-ни системски); за ***превенцију*** напада користе се агонисти β_2 рецептора са дуготрајним дејством, блокатори рецептора за леукотриене, стабилизатори мастоцита и кортикостероиди пу-тем инхалације.

За лечење НОВР-а се користе агонисти β_2 рецептора са дуготрајним дејством, кортикостероиди путем инхалације, блокатори фосфодиестеразе и блокатори мускаринских рецептора путем инхалације.

Агонисти $_2$ рецептора са краткотрајним дејством мо-гу бити селективни и неселективни; селективни (салбутамол, тербуталин, фенотерол, битолтерол) активирају знатно више β_2 рецепторе од β_1 рецептора, док неселективни (изопреналин, орципреналин, адреналин) подједнако активирају и β_2 и β_1 рецепторе. Адреналин поврх тога активира и α рецепторе.

Селективни агонисти β_2 рецептора се примењују путем инхалације или орално. Инхалациони пут примене је пожељ-нији, и треба га користити кад год је то могуће, јер су нежељена дејства лекова тада далеко мање изражена.

НАЧИН ПРИМЕНЕ ЛЕКОВА ПУТЕМ ИНХАЛАЦИЈЕ

Ако је пацијент који треба да користи инхалациону тера-пију особа без умањених физичких и интелектуалних способ-ности, њему се може прописати лек у **инхалатору са одмере-ном дозом**. Код таквог инхалатора, једним притиском палца се у виду аеросола или сувог праха у ваздух ослободи тачно одре-ђена доза лека, коју пацијент треба да удахне одговарајућом техником (инхалатор се обухвати уснама, пацијент истовреме-но активира инхалатор палцем и удахне ваздух, а затим задржи удахнут ваздух 10 секунди).

Ако пацијент није способан да користи инхалатор са одмереном дозом (деца, стари, ретардиране особе), лек се при-мењује преко **небулизатора** (доза лека се унесе у небулизатор, и ствара се аеросол који пацијент удише преко маске, без посебне технике дисања) или се на инхалатор са одмереном дозом постави **пластична комора** из које пацијент удише лек преко маске, без посебне технике (после активације инхалатора са одмереном дозом лек доспе у пластичну комору).

Адреналин се примењује поткожно. Дејство достиже максимум после 5-15 минута, и траје до 4 часа.

Сви кратко-делујући агонисти β_2 рецептора имају нeже-љена дејства због активације β_1 и β_2 рецептора у другим ткиви-ма и органима: тремор шака, лупање срца, пораст крвног при-тиска, аритмије, нервоза. Ова нежељена дејства су код примене селективних $_2$ агониста такође присутна, али у мањој мери не-го код неселективних лекова. Приликом примене ових лекова, посебно треба бити опрезан код пацијената који имају коро-нарну болест. Услед снажне стимулације срчаног мишића и повећане потрошње кисеоника у њему, може настати напад ангине пекторис, па чак и инфаркт миокарда.

Од **блокатора фосфодиестеразе** у лечењу бронхијалне астме највише се користи ***теофилин***. Као један од метилксан-тина, теофилин инхибира фосфодиестеразу(ензимкојиразгра-ђујецикличниаденозин-монофосфат) и блокира рецепторе за аденозин. Његови ефекти у организму обухватају релаксацију глатких мишића (отуда бронходилатација), стимулацију вегета-тивног нервног система и стимулацију срца. Осим што доводи до бронходилатације, теофилин смањује замор респираторне мускулатуре и има известан антиинфламаторни ефекат. Теофи-лин се користи за прекид напад астме, за лечење погоршања хроничног опструктивног синдрома плућа и за лечење едема плућа. Примењује се као комплекс са етилен-диамином, који називамо аминофилин.

Постоје велике разлике у брзини метаболизма теофилина међу оболелим од астме, тако да исте дозе овог лека доводе до различитих концентрација у крви. Веома је корисно контро-лисати концентрацију теофилина у крви болесника који га примају, јер се на основу измерених вредности може прецизно прилагодити доза лека. Нарочито треба бити опрезан код боле-сника са срчаном инсуфицијенцијом, јер је код њих метабо-лизам теофилина додатно успорен.

Због дејства теофилина на центар за повраћање, боле-сници који га примају се често жале на мучнину и повраћање. Теофилин изазива немир код болесника, а у случају примене великих доза могућа је појава конвулзија. На срце теофилин делује стимулаторно, па се могу јавити аритмије. Због вазоди-латације крвних судова у екстремитетима настаје хипотензија. Да би се избегла нежељена дејства на срце и централни нервни систем, када се аминофилин (теофилин) примењује интравен-ски, треба га примењивати као ***спору интравенску ињекцију***, тј. дуже од 20 минута.

Теофилин не треба користити заједно са зилеутоном (бло-катором синтезе леукотриена), јер зилеутон инхибира метабо-лизам теофилина.

Док је теофилин неселективан блокатор фосфодиестеразе, за лечење тешког облика НОВР-а се однедавно користи селективан блокатор фосфодиестеразе тип 4, ***рофлумиласт***. Рофлумиласт није бронходилататор, већ делује тако што смањује инфламацију у респираторним путевима. Примењује се оралним путем, и може се комбиновати са другим лековима за НОВР, изузев са теофилином. Његов ефекат се огледа пре свега у смањењу броја егзацербација током године. Метаболише се у јетри преко цитохрома P450. Може изазвати депресију и склоност самоубиству код предиспонираних пацијената, као и губитак телесне тежине.

Блокатори мускаринских рецептора смањују дејство парасимпатичких влакана на бронхијално стабло, доводећи до бронходилатације и смањења секреције мукуса. Блокатор мускаринских рецептора ***ипратропијум-бромид*** се може упо-требити за лечење напада астме, али је мање ефикасан од β_2 агониста. Његово право место је у лечењу НОВР-а и хроничног бронхитиса који је праћен бронхоспазмом. Као кватернерно амонијумово једињење не пролази кроз ћелијске мембране, па се примењује само у виду инхалације. Практично се не апсорбује у системску циркулацију, тако да системских антимускаринских ефеката нема или су веома слаби (сува уста). Осим ипратропијума, у виду инхалације користи се и тиотропијум бромид, структурни аналог ипратропијума. ***Тиотропијум*** изазива дуготрајнију бронходилатацију од ипратропијума, јер дуже остаје везан за M_3 рецепторе (чак 36 часова). Бронходилатација после примене тиотропијума траје 24 часа, што омогућава примену једном дневно. Тиотропијум се користи за превенцију егзацербације хроничне опструктивне болести плућа, док ипратропијум служи за лечење егзацербација. Слични тиотропијуму су ***аклидинијум*** и ***гликопиронијум***, дугоделујући блокатори мускаринских рецептора који се инхалирају на 12, односно 24 сата.

Најчешћа нежељена дејства мускаринских блокатора су сувоћа уста, нервоза, главобоља, мучнина и кашаљ.

Лекови који утичу на функционисање леукотриена се користе само за спречавање напада астме, увек заједно са нај-мање једним леком из других група (нпр. са бета-агонистима са дугим деловањем и са кортикостероидима. **Монтелукаст** је лек са атрактивним механизмом деловања: он блокира рецепторе за цистеинил леукотриене (C_4, D_4, E_4), супстанце које ослобађају мастоцити и за које се сматра да доприносе инфламацији и бронхоконстрикцији у астми. Монтелукаст се за сада користи само у превенцији астме, код болесника који слабо реагују на уобичајене препарате. Ефикасност му није већа од ефикасности беклометазона. Узима се орално, у једној вечерњој дози. Од нежељених

дејстава изазива главобољу и бол у трбуху. Поред монтелукаста, од блокатора рецептора за леукотриене користи се и **зафирлукаст**. Оба лека су данас индикована и за лечење астме изазване физичким напором. Недавно је откривено да антагонисти леукотриенских рецептора могу да изазову и нежељени Чург-Штраусов синдром, који се састоји од астме, ринитиса, синузитиса, еозинофилије и васкулитиса.

Зилеутон инхибира ензим 5-липооксигеназу, који арахидонску киселину претвара у леукотриене; тиме се смањује синтеза не само цистеинил леукотриена, већ и леукотриена B_4.

Зилеутон, монтелукаст и зафирлукаст се примењују орал-ним путем. Зилеутон изазива диспепсију, и код малог броја бо-лесника доводи до повећања нивоа трансаминаза у серуму. Док зилеутон повећава концентрацију теофилина у серуму (јер инхибира његов метаболизам), зафирлукаст смањује концен-трацију теофилина, а повећава концентрацију варфарина.

Астматски напади се могу успешно спречити и применом **<u>супстанци које спречавају ослобађање инфламаторних ме-дијатора</u>** из мастоцита, леукоцита и других ћелија. То су кро-молин (кромогликат-Na) и недокромил. Кромолин и недо-кромил се примењује само у виду инхалације. Испод 1% тако примењених супстанци се апсорбује у системску циркулацију. Њихова нежељена дејства су ретка и блага: мучнина, благ бол у желуцу, слаби болови у зглобовима, оток паротидних жљезда, сув кашаљ.

Кромолин и недокромил брзо и ефикасно помажу код астме на напор, док код "спољашње" астме треба да прође неколико недеља да би испољили своје дејство у пуној мери.

<u>Кортикостероиди</u> су незаменљиви и за прекид, и за превенцију напада бронхијалне астме. Они се увек комбинују са неким од лекова из других група. Кортикостероиди се при-мењују у виду инхалације (беклометазон, будесонид, флути-касон) за превенцију напада, а системски (метилпреднизолон, преднизон) за прекид напада. Кортикостероиди смањују инфла-мацију дисајних путева и тако отклањају симптоме астме. Веома су ефикасни. Ако се примењују системски у дужем вре-менском периоду ради превенције напада астме (неколико месеци), јављају се значајна нежељена дејства: код деце могу успорити раст а код одраслих изазвати остеопорозу; може настати пептички улкус; на оку се може јавити катаракта; на-стаје јатрогени Кушингов синдром.

Дужу примену кортикостероида треба вршити путем инхалација, јер су тада нежељена дејства ређа и мање озбиљна; своде се углавном на кандидијазу усне дупље и промуклост. Испирањем усне дупље и ждрела

водом после сваке примене аеросола могу се чак и ови нежељени ефекти спречити. Једино ако инхалаторна примена није могућа (нпр. ментална заосталост) треба применити кортикостероиде системски (на пр. преднизон орално).

Ако се астматски напади не могу успешно спречити хроничном употребом инхалираних кортикостероида, онда се додатно побољшање постиже **<u>истовременом применом β_2-агониста са продуженим дејством</u>** (салметерол, формотерол, индакатерол). Комбиновани препарати кортикостероида и агонисте бета 2 рецептора са дугим дејством се примењују два пута дневно у виду инхалације. Њихова примена је контраиндикована у самом нападу астме, јер им дејство почиње споро (после око сат), а неки конституенси из препарата могу провоцирати парадоксалну бронхоконстрикцију.

Салметерол и формотерол који се унесу инхалацијом делују више од 12 часова, а **индакатерол и вилантерол** чак 24 сата, захваљујући својој липосолубилности (задржавају се у мембранама ћелија). Они се могу користити само у превенцији напада бронхијалне астме, и то ***у комбинацији*** са кортикостероидима. Самостална примена β_2-агониста са продуженим дејством је повезана са погоршањем основне болести: бронходилатација једно време помаже, али пошто упала бронхијалног стабла напредује, неминовно долази до губитка контроле болести са β_2-агонистима.

За тешке облике астме који имају алергијску етиологију, тј. спадају у „спољашњу“ астму, развијени су **биолошки лекови** који неутралишу поједине медијаторе инфламације и тако смањују оток дисајних путева. **Бенрализумаб** се везује за рецептор за интерлеукин 5 (доводећи до апоптозе еозинофила и базофила), **меполизумаб и реслизумаб** за сам интерлеукин 5, а **дупилумаб** за рецептор за интерлеукин 4. Осим ова четири моноклонска антитела, користи се и **омализумаб**, такође моноклонско антитело које се везује за IgE антитела. Биолошки лекови се примењују као поткожне ињекције, једном на сваких 15 до 30 дана, као додатна терапија уз инхалациону. Показали се да је ефикасност биолошких лекова велика, јер значајно смањују број напада астме; истовремено се добро подносе – најчешће као нежељено дејство имају алергијске манифестације и повећану учесталост херпеса или инфекција уротракта. Реслизумаб понекада изазива болове у мишићима и пораст креатин-киназе у серуму.

На крају, у лечењу астме никада не треба заборавити да болесник првенствено треба да узима довољно течности, тј. да буде добро хидриран, како би се смањила вискозност бронхи-јалног секрета и олакшало његово искашљавање.

Табела 26. Дозе лекова који се користе у лечењу бронхијалне астме.

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	ДОЗНИ интервал	индикација
Салбутамол	инхалација	2 удаха	5 часова	Прекидање напада астме
Адреналин	супкутано	0.3 mg	20 минута	Прекидање напада астме
Ипратропијум бромид	инхалација	2 удаха	6 часова	Прекидање напада астме
Аминофилин	и.в.	250 mg	-	Прекидање напада астме
Кромолин	инхалација	1 удах	6 часова	Превенција напада астме
Метилпредни-золон натријум сукцинат	i.v.	40 mg	-	Прекидање напада астме

ЕКСПЕКТОРАНСИ И МУКОЛИТИЦИ

Када је бронхитис праћен значајном секрецијом у лумен бронха, елиминација тог секрета искашљавањем је од суштин-ског значаја за превенцију бронхопнеумоније. Бронхије које се затворе секретом значе дисталну ателектазу плућног ткива, тј. повећану склоност инфекцији.

Да би се лако искашљавао, секрет треба да буде што ређи. Лекови који разводњавају бронхијални секрет и олакшавају његово искашљавање називају се експекторанси. Основни и најефикаснији експекторанс је обична вода. Узимање довољне количине воде оралним путем предуслов је за разређење секре-та; осим тога, инхалирање водене паре омогућава молекулима воде да директно продру у секрет.

Активни принципи биљних дрога из групе ***сапонина*** поседују снажно експекторантно дејство. Делом рефлексним путем (надражај слузокоже желуца рефлексно појачава секре-цију воде и електролита у бронхијалној слузокожи), а делом директним дејством на секрет (они су површински активне материје), ове супстанце олакшавају искашљавање. Сапонин из корена јагорчевине (Primulae radix) је врло ефикасан, доступан и јефтин експекторанс.

Калијум-јодид (KJ) такође поседује експекторантно деј-ство (појединачна доза је 300 mg) када се примени орално. Пре-комерна

употреба јодида може довести до хипотиреозе, а кали-јум може изазвати улкус на проксималном јејунуму. Није редак случај да се код болесника развију акне, метални укус у устима и оток пљувачних жлезда. Због знатне токсичности, данас се чешће користе синтетски експекторанси, као што је бромхек-син.

Бромхексин повећава количину бронхијалног секрета, који постаје ређи, па се лакше искашљава. После оралне приме-не, његово дејство почиње за пола сата до сат, а максимум повећања количине мукуса се може очекивати после 2-3 дана. Бромхексин се углавном добро подноси; ретко се јављају гастроинтестиналне тегобе и пораст нивоа аминотрансфераза у крви. Поред бромхексина као експекторанс се користи и његов активни метаболит, ***амброксол***. Главно нежељено дејство амброксола су гастроинтестиналне тегобе.

Муколитици су супстанце богате SH-групама. ***Карбок-сицистеин и ацетилцистеин*** кидају дисулфидне мостове у секрету и тако му смањују вискозност. Ацетилцистеин се, осим као муколитик, користи и за лечење тровања парацетамолом. Везује се преко своје SH-групе за токсични метаболит параце-тамола и тако неутралише његово дејство на ћелије јетре. Нежељена дејства муколитика су надражај гастроинтестинал-ног тракта и погоршање циститиса. Не треба их давати особама које имају улкусну болест јер могу изазвати крварење у гастроинтестиналном тракту. Такође су контраиндиковани код деце млађе од 2 године.

У муколитике, али и у **протусике** (лекове који изазивају кашаљ) спада рекомбинантни ензим дезоксирибонуклеаза 1 (***дорназа алфа***) који се примењује у виду инхалације помоћу небулизатора. Овај ензим се користи само код цистичне фиброзе, где разводњава густ секрет и олакшава његово искашљавање. Као нежељено дејство може изазвати фатингитис и ларингитис са промуклошћу.

У лечењу бронхитиса користан је и екстракт бршљана. Активни принцип бршљана (латински назив: Hedera Helix) је ***алфа-хедерин***, који се одлично апсорбује и продире у ткива, где спречава нисходну регулацију бета-2 рецептора. Услед тог ефекта, повећава се број бета рецептора, што резултује појачаним дејством норадреналина, тј бронходилатацијом и повећаним стварањем сурфактанта у пнеумоцитима тип 2. Мучнина и повраћање се често јављају код примене препарата бршљана. Узрочник овог нежељеног дејства је сапонин хедеракозид С, који као површински активна материја раствара заштитни слој слузи изнад желудачног епитела, огољава га и излаже надражајном дејству хлороводоничне киселине. Слично нежељено дејство се јавља код свих препарата који садрже

сапонине, као и код муколитичких лекова.

Табела 27. Дозе експекторанаса и муколитика.

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Бромхексин	орално	8 mg	8 часова
Карбоксицистеин	орално	375 mg	8 часова
Ацетилцистеин	орално	200 mg	8 часова

ПЛУЋНИ СУРФАКТАНТИ

Плућни сурфактанти су лекови који се користе у лечењу респираторног дистрес синдрома код недонешене новорођен-чади. Највише су у употреби ***берактант, калфактант*** (сурфактанти говеђег порекла) и ***порактант алфа*** (сурфактант свињског порекла). Мада је покушан развој неколико синтетских сурфактаната, који су чак добили дозволе за промет, сви су повучени из употребе због мање ефикасности од берактанта, калфактанта и порактанта. Тренутно се спроводе клиничке студије са синтетским сурфактантима треће генерације, али је исход још неизвестан. Сурфактанти се примењују "уливањем" у бронхијално стабло преко ендотрахеалне тубе. Када доспеју до алвеола, шире се по њима, смањују површински напон и спречавају колапс алвеола. Најозбиљније нежељено дејство је појава крвављења у бронхијалном стаблу.

АНТИТУСИЦИ

Антитусици су лекови који супримирају сув, непродук-тиван кашаљ. Уколико је кашаљ праћен искашљавањем секре-та, примена антитусика је контраиндикована јер доводи до за-државања секрета, запушавања бронхија, ателектазе и бронхо-пнеумоније.

Антитусици могу сузбијати кашаљ инхибицијом центра за кашаљ у можданом стаблу (***централни*** антитусици) или сма-њењем осетљивости рецептора у тусигеним зонама фаринкса, ларинкса и трахеје (***периферни*** антитусици). Централни анти-тусици могу бити опиоиди или њихови деривати (***кодеин, мор-фин, декстрометорфан, фолкодин***), а могу деловати и преко других, неопијатних рецептора (***бутамират, глауцин***). Опи-

оидни антитусици су ефикаснији, али имају већу склоност ка изазивању депресије дисања, седације, опстипације и зави-сности. Зато се користе за сузбијање најтежих облика сувог кашља - код инфилтрације тусигених зона малигним тумором. Од опиоидних антитусика најбезбеднији је ***декстрометорфан*** који уопште не изазива зависност, а учесталост опстипације је знатно мања. Неопиоидни централни антитусици се данас нај-чешће користе за сузбијање лакших форми сувог кашља. Примењују се оралним путем. Треба бити опрезан када се ови лекови примењују код мале деце, јер код њих лакше настаје депресија респираторног центра него код одраслих.

Периферни антитусици (***преноксидиазин, пентокси-верин***) немају склоност ка изазивању депресије дисања, али су мање ефикасни у сузбијању кашља од централних антитусика. Релативно ефикасан а потпуно безопасан антитусик је екстракт (мацерат) корена ***белог слеза*** (Altheae radicis). Садржи слузаве материје које облажу тусигене зоне и смањују надражај рецеп-тора. Узима се у малим гутљајима сваких 5-10 минута.

Такође се показало да примена ***простог сирупа*** код деце успешно сузбија сув кашаљ. Механизам дејства није јасан, али је сигурно да препарат нема нежељених дејстава.

Табела 28. Дозе антитусика

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	ДОЗНИ интервал
Фолкодин	орално	10 mg	8 часова
Кодеин	орално	30 mg	8 часова
Бутамират	орално	50 mg	12 часова

ЛЕЧЕЊЕ КРУПА

Круп је синдром опструкције горњих дисајних путева праћен карактеристичним кашљем који подсећа на лавеж пса. Круп укључује спазмодични (рекурентни) круп, ларинготрахеитис (вирусни круп), ларинготрахеобронхитис и ларинготрахеобронхопнеумонитис. Код појаве овог синдрома, који настаје нагло, најчешће ноћу, веома је важан смирен поступак са дететом. Ако је дете хипоксично, дати хелиокс (мешавина кисеоника и хелијума) или само кисеоник. Примена влажног ваздуха се више не препоручује, јер не смањује проценат хоспитализација ни тежину

болести. Без обзира на тежину крупа, треба дати свој деци ***дексаметазон***, 0.6 mg/kg (максимална доза 10 милиграма) у ЈЕДНОЈ дози орално, ако је могуће, а ако није, онда интравенски или интрамускуларно.

Друга опција у лечењу је инхалација ***будесонида*** преко небулизатора. Кортикостероиди делују за око 6 сати. Ефикасност инхалационо или системски датих кортикостероида је веома слична, али инхалациони нешто више смањују број хоспитализација. Уз кортикостероиде, код умереног до тешког крупа примењује се и ***адреналин преко небулизатора***: 0.5 ml по килограму (максимална доза: 5 ml) адреналина 1:1,000. Ефекат адреналина се испољава у пуној мери после 30 минута, и траје око 2 сата.

КИСЕОНИК

Кисеоник је неопходан свакој ћелији за функционисање респираторног ланца који омогућава стварање аденозин-трифосфата (АТР), главне интрацелуларне енергетске "моне-те". Недостатак кисеоника у ткивима називамо хипоксијом, а смањен парцијални притисак кисеоника у крви хипоксемијом.

Индикација за терапијску примену кисеоника је хипоксе-мија (парцијални притисак кисеоника је мањи од 60 mmHg, а засићеност хемоглобина кисеоником мања од 88%) која може настати због неке болести плућа која отежава размену гасова (опструктивни синдром, пнеумонија, плућна емболија, рестрик-тивни синдром и др) или због неадекватне функције срца (кардиогени шок, хронична декомпензована срчана инсуфи-цијенција). Циљ терапије кисеоником је да се засићеност хемо-глобина повећа изнад 90%.

Осим у поменутој индикацији, кисеоник се користи и као антидот код тровања угљен-моноксидом (CO).

Кисеоник се примењује преко маске или назалних канила, обично у концентрацији до 28%. Више концентрације се могу користити само ако болесник није истовремено у хроничној хиперкарбији (парцијални притисак угљен-диоксида у крви је трајно повишен). Хиперкарбија се често јавља код болесника са хроничним опструктивним синдромом. Таквим болесницима се смањи осетљивост респираторног центра на CO_2, па они дишу само захваљујући хемиорецепторима у каротидном и аортном телашцету који детектују низак ниво кисеоника у крви. Ако би таквом болеснику применили кисеоник у концентрацији већој од 28%, његови хемиорецептори би престали да шаљу импулсе у респираторни

центар и дошло би до депресије или потпуног престанка дисања.

Проток кисеоника који се допрема до маске или назалних канила не треба да буде већи од 4 литра на минут.

Када је у питању тровање угљен-моноксидом, кисеоник се изузетно може давати у концентрацији од 100%, чак и под повишеним притиском (хипербарични кисеоник), али кратко-трајно (полувреме елиминације угљен-моноксида при примени 100% кисеоника је око 90 минута).

Ако се кисеоник даје у већим дозама од препоручених дуже времена, он испољава токсичне ефекте на плућима услед стварања слободних радикала (H_2O_2, O_2^-, OH^-) и оштећења ендотела плућних капилара. Већ 6-12 часова после дисања чистог кисеоника (100%) долази до трахеобронхитиса (сув ка-шаљ, бол иза грудне кости) и едема плућа који се често трагично завршава јер не реагује на терапију. Зато је необично важно да се кисеоник примењује опрезно, у препорученим дозама (концентрација до 28%, проток до 4 l/min).

ФАРМАКОЛОГИЈА ГАСТРОИНТЕСТИНАЛНОГ ТРАКТА

ЕМЕТИЦИ

Акт повраћања захтева координацију више попречнопру-гастих и глатких мишића која се остварује радом центра за по-враћање у продуженој мождини. Повраћање се одвија у неко-лико фаза. Процес започиње ***мучнином***, коју прате презноја-вање, мидријаза, бледило и појачана саливација. Истовремено се смањују тонус и перисталтика желуца, а расте тонус танког црева. У другој фази долази до ***напињања***, када се покушава удах, док је гркљан затворен. Услед негативног притиска који се ствара у једњаку, садржај из желуца почиње да прелази у јед-њак. На крају, настаје ***трећа фаза***, када снажна, тоничка контракција дијафрагме и абдоминалне мускулатуре потискује желудачни садржај у једњак, и потом напоље, кроз уста.

На активност центра за повраћање утичу: 1) информације из рецептора у зиду желуца, 2) информације из хемиорецеп-торне зоне (која се налази у ареа пострема, на поду 4. мождане коморе) и 3) информације из вестибуларног апарата. Према томе, повраћање може изазвати надражај желуца, присуство не-ких супстанци у крви које активирају рецепторе у

хемиорецеп-торној зони (ова зона нема крвно-мождану баријеру) и претерана стимулација вестибуларног апарата (на пример у току вожње бродом или аутобусом). У хемиорецепторној зони и центру за повраћање налазе се следећи рецептори чија стимула-ција изазива повраћање: допамински D_2 рецептори, серотонин-ски 5-HT_3 рецептори, опиоидни рецептори, мускарински, никотински и хистамински H_1 рецептори. У вестибуларном апарату активација мускаринских и хистаминских H_1 рецептора доводи до повраћања.

Повраћање је потребно изазвати код тровања, у року од 1 сата од уношења отрова. Најбоље га је изазвати сирупом од ипекакуане, јужноамеричке биљке (Cephaelis ipecacuanha) која у свом корену и ризому садржи алкалоид **еметин**. Даје се 15 ml овог сирупа са око 200 ml воде, и та доза се може још једном поновити после 20 минута уколико не дође до повраћања. Иза-зивање повраћања је контраиндиковано код: тровања киселинама и базама, тровања нафтом, тровања конвулзивним отрови-ма и код бесвесног стања болесника (због могућности аспира-ције повраћеног садржаја у дисајне путеве).

Еметин изазива повраћање дејством на желудачну слу-зокожу, али и директним дејством на хемиорецепторну зону. Међутим, он је и кардиотоксичан, па уколико после примене сирупа од ипекакуане не настане повраћање, лекар мора да спроведе испирање желуца (да се еметин не би апсорбовао).

У недостатку сирупа од ипекакуане, повраћање се може изазвати ингестијом чаше воде са мало сапунице или са раствореном великом кашиком кухињске соли. Раније се по-враћање изазивало солима бакра или цинка, али се данас избе-гава због токсичности ових метала. Парентерална (супкутана) примена **апоморфина** (2 mg) такође ефикасно изазива повраћа-ње, али се због депресивног дејства на респираторни центар избегава. Апоморфин боље делује ако отровани претходно по-пије две чаше воде. Ако не располажемо ни са чим од горе наведеног, повраћање се може изазвати и механички, драже-њем непца и ждрела врхом тањег кожног каиша или прстом (опрез ујед!).

АНТИЕМЕТИЦИ

Антиеметици су лекови који спречавају или прекидају повраћање. Блокирају неки од рецептора у хемиорецепторној зони, вестибуларном апарату или самом центру за повраћање.

Лекови који блокирају мускаринске рецепторе (***скопола-мин*** се најчешће користи) успешно спречавају повраћање изазвано стимулацијом вестибуларног апарата. Најделотвор-нији су ако се примене непосредно пре поласка на пут. Обично се скополамин примењује у виду кожног фластера („patch-a”), јер се због своје велике липосолубилности одлично апсорбује кроз кожу.

Блокатори хистаминских H_1 рецептора (***прометазин, ди-фенхидрамин, дименхидринат***) су ефикасни у спречавању повраћања изазваног стимулацијом вестибуларног апарата (у току вожње, или код Мениеровог синдрома), али се користе и за лечење повраћања у првом триместру трудноће (hyperemesis gravidarum). Разлог за ову другу примену лежи у дугогоди-шњем искуству: до сада нису запажени сигурни тератогени ефекти антихистаминика. Са осталим антиеметицима нема довољно искуства када ју у питању примена у трудноћи. Ипак, треба имати у виду да се *само тешки облици* повраћања у труд-ноћи лече антихистаминицима. Код већине примена лекова ни-је неопходна.

Као врло ефикасни антиеметици показали су се **блокато-ри допаминских D_2 рецептора**. Мада класични неуролептици (на пример прохлорперазин) делују снажно антиеметички, због изразитих нежељених дејстава (екстрапирамидни синдром, хипотензија, поремећаји спровођења у срцу, итд.) користе се лекови са нешто селективнијим дејством. То су ***метокло-прамид*** и ***домперидон***. Углавном се користе за лечење повраћа-ња у склопу гастроентеритиса, за лечење повраћања после примене цитостатика и за сузбијање повраћања током порођаја и хитних хируршких интервенција. Осим дејства на хемио-рецепторну зону и центар за повраћање, поменути лекови поспешују пражњење желуца (подижу тонус гастроезофа-геалног споја, релаксирају пилорус, убрзавају перисталтику антралног дела), што значајно доприноси укупном антиеметич-ком ефекту. Доза метоклопрамида је 10 mg/6 часова, орално или парентерално. Његова нежељена дејства су поспаност и екстрапирамидни поремећаји. Сем тога, може доћи до повећаног ослобађања пролактина и галактореје код жена. Домперидон не продире кроз хемато-енцефалну баријеру.

Новију генерацију антиеметика чине лекови који блокирају 5-HT_3 рецепторе (***ондансетрон, трописетрон, гранисетрон***). Изузетно су ефикасни у спречавању и лечењу акутног повраћања код примене цитостатика. Од почетка њихове примене подношљивост цитостатске терапије је знатно повећана. Нежељена дејства ондансетрона су главобоља и осећај топлоте. ***Палоносетрон*** је један од новијих лекова из ове групе који има посебно својство да успешно инхибира и рано и одложено повраћање

после примене цитостатика, тако да му се даје предност код високо-еметогених цитостатика (нпр. код деривата платине). Код тешких форми повраћања после примене цитостатика пацијентима се уз већ поменуту терапију дају и кортикостероиди, обично ***дексаметазон***. Дексаметазон је ефикасан и у превенцији постоперативног повраћања.

Велики напредак на пољу профилаксе и лечења постоперативног повраћања и повраћања после примене цитостатика представља ***апрепитант***, блокатор неурокининских NK1 рецептора за супстанцу P. Апрепитант после оралне примене има дуготрајно дејство (попут палоносетрона) па успешно штити од повраћања чак 48 сати. Када се користи за спречавање повраћања после примене цитостатика, комбинује се са дексаметазоном и неким од блокатора 5-HT_3 рецептора. С друге стране не делује проаротмогено, и нема неких тежих нежељених ефеката осим штуцања.

У последње време почела је и употреба алкалоида из индијске конопље (Cannabis sattiva), за које се показало да делују снажно антиеметички (***тетрахидроканабинол*** и други). Ефекат је узгредно опажен код особа које злоупотребљавају дрогу од поменуте биљке (хашиш и марихуану). Механизам дејства није јасан, али је утврђено да одлично делују код повраћања изазваног цитостатицима. Одобрена је употреба синтетског тетрахидроканабинола (препарати под називом дронабинол и набилон) за лечење повраћања изазваног цитостатицима, али само у другој линији, када су се други антиеметици показали неефикасним.

Тетрахидроканабинол изазива седацију (код око 30% пацијената), атаксију, сувоћу уста и ортостатску хипотензију.

На крају, извесно антиеметичко дејство имају и бензо-диазепини. Они се, међутим, користе само уз друге антиеме-тике, јер нису довољно ефикасни и јер изазивају изразиту седацију.

ХЛОРОВОДОНИЧНА КИСЕЛИНА И ЕНЗИМИ ДИГЕСТИВНОГ ТРАКТА

Хлороводонична киселина (HCl) се користи за терапију хипо- и ахлорхидрије које прате атрофију желудачне слузоко-же. Недостатак киселине отежава варење хране јер се пепсин у слабо киселој средини инактивира.

Хлороводонична киселина се примењује тако што се 1-4 ml 10% раствора сипа у 200 ml воде, а затим се тако разблажена киселина пије преко

стаклене сламчице (да се не би оштетила зубна глеђ) за време и после јела. Могу се уместо раствора користити и чврсте супстанце које тек у желуцу ослобађају хлороводоничну киселину. Таква супстанца је бетаинхидрохлорид чијих 0,5 g ослобађа количину HCl која је еквивалентна количини у 2 ml већ поменутог 10% раствора.

Код инсуфицијенције егзокриног панкреаса (нпр. после хроничног панкреатитиса, после панкреатектомије и слично) у лумену танког црева се налази недовољна количина панкреа-сних ензима. Услед тога се протеини, сложени угљени хидрати и посебно масти из хране не разграђују већ доспевају у дистал-но танко црево и колон, изазивајући надимање, грчеве и обилне столице. Болесницима са инсуфицијенцијом егзокриног панкреаса се може помоћи применом препарата панкреасних ензима.

Постоје две врсте ових препарата:

1. обични панкреатин, добијен екстраховањем из свињског панкреаса, који најчешће садржи 200-600 IJ протеаза (трипсин и химотрипсин), 8000-20000 IJ липазе и 9000-22000 IJ амилазе по капсули;

2. панкреалипаза, препарат који има више липазе него осталих ензима (330 IJ протеаза, 5000 IJ липазе и 2900 IJ амилазе по капсули).

Препарати панкреасних ензима се дају за време оброка. Дозирају се индивидуално, на основу побољшања изгледа и са-става столице.

Нежељена дејства ензима су перианални оједи (у случају предозирања), хиперурикемија и хиперурикозурија (због веће апсорпције пуринских база, прекурсора мокраћне киселине).

У пракси се показао као изузетно ефикасан препарат панкреасних ензима (који пацијенти одлично подносе), лек у виду гастрорезистентних гранула, под трговачким називом Креон. Ове специјално израђене грануле се распадају тек у тан-ком цреву, што спречава да киселина из желуца денатурише и инактивира ензиме.

АНТИУЛКУСНА ТЕРАПИЈА

Пептички улкус дуоденума је последица хиперсекреције HCl у желуцу и доласка превелике количине ове киселине у булбус дуоденума. Пептички улкус желуца је проузрокован рефлуксом жучи из дуоденума и оштећењем заштитне мукозне баријере, тако да киселина из лумена желуца може да продре у субмукозни слој и оштети га. Када се ради о лечењу улкуса дуоденума, циљ је смањење секреције киселине; када је у

питању лечење улкуса желуца, циљ је и смањење секреције киселине и повећање отпорности мукозне баријере. Осим тога, настанку улкуса погодује присуство Helicobacter pylori, грам негативног бацила, у лумену желуца и дуоденума. Уколико се присуство Helicobacter pylori детектује код пацијента, данас преовладава став да одмах треба применити ерадикациону терапију.

HCl се лучи из паријеталних ћелија желудачне мукозе, дејством калијум-водоничне пумпе ("протонска пумпа") која избацује јон водоника у лумен (H^+) а убацује јон калијума (K^+) у цитоплазму. Пошто се K^+ пасивно враћа у лумен, прати га и јон хлора (Cl^-). На паријеталним ћелијама се налазе H_2 хистамински рецептори, чија стимулација повећава секрецију киселине. С друге стране, ослобађање хистамина из мастоцита желудачне мукозе регулишу ацетилхолин и гастрин. Преко својих рецептора обе супстанце повећавају ослобађање хистамина, а тиме и секрецију киселине.

Блокатори хистаминских H_2 рецептора (циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин) су врло ефикасни и могу практично да сведу секрецију киселине на врло малу количину. Користе се за лечење улкуса дуоденума и желуца, рефлукс-езофагитиса и Цолингер-Елисоновог синдрома (мултипли улкуси због тумора панкреаса који лучи гастрин). Ови лекови (посебно циметидин) ометају синтезу полних хормона (могу настати импотенција, галактореја, гинекомастија) и успоравају метаболизам многих лекова на микрозомном систему јетре. Примењују се и орално и парентерално. Док дејство ***циметидина и ранитидина*** траје око 6 часова, ***фамотидин и низатидин*** делују дуже, 10-12 часова. Терапија траје 6 недеља. Ако после 6 недеља не дође до излечења улкуса, терапију треба поновити наредних 6 недеља у болничким условима. Уколико није могуће хоспитализовати болесника, треба покушати лековима са другачијим механиз-мом дејства. Када се ради о желудачном улкусу, терапија се може почети тек пошто се гастроскопским путем уради биопсија улкуса и хистолошким прегледом искључи карцином. Улкуси рефрактерни на примену само H_2 блокатора често добро реагују ако се овим лековима дода селективни блокатор M_1 мускаринских рецептора - пирензепин.

Неповољна особина блокатора H2 рецептора је појава ***толеранције*** после дуже примене.

Секреција HCl се може потпуно елиминисати применом **блокатора протонске пумпе**. Омепразол, пантопразол и есомепразол се користе за лечење рефрактерних улкуса који не реагују на примену блокатора H_2 рецептора и Цолингер-Елисоновог синдрома. Ови лекови иреверзибилно

инхибирају протонску пумпу, па је довољно да се примењују у само једној дневној дози. До сада нису примећена озбиљнија нежељена дејства ових лекова, али је у студијама на мишевима доказана повећана учесталост гастринома у антруму желуца. Најчешће лако нежељено дејство је главобоља (код 8% болесника); осим главобоље може се појавити пролив. Пошто се метаболишу у јетри на цитохромима, блокатори протонске пумпе често сту-пају у интеракције са другим лековима које пацијенти исто-времено узимају.

Недавно су се појавили нови лекови који инхибирају протонску пумпу на други начин, компетитивно конкуришући за место на протонској пумпи за које се везује јон калијума. То су ацидостабилне супстанце, које за разлику од инхибитора протонске пумпе делују одмах. У каналикулима паријеталних ћелија брзо примају протоне, јер су слабе базе, и онда са луминалне стране инхибирају место везивања калијума. У употреби је за сада само један лек из ове групе, **вонопразан**. Вонопразан се метаболише само на цитохрому 3C4, али има мањи потенцијал за интеракције са другим лековима од инхибитора протонске пумпе.

Киселост желудачног сока се може смањити и употребом ***антацида*** који директно неутралишу HCl. Најбоље ефекте су показали антациди који делују постепено и pH желудачног сока не повећавају изнад 4, јер тада не долази до “rebound” фено-мена, тј. накнадног повећања секреције HCl (овај феномен се иначе редовно јавља ако се pH подигне на 7 или више). Такви антациди су алуминијум хидроксид и фосфат, магнезијум хидроксид и алуминијум-магнезијум-трисиликат. Данас се анта-циди ретко користе самостално у лечењу хиперацидитета, већ обично као додатак H_2-блокаторима. Да би антацид самостално довео до излечења улкуса, мора да се примени у великој дози. Око 140 mEq антацида треба узети 1 час и 3 часа после сваког оброка, и пред одлазак у постељу.

Антациди који садрже Mg^{++} теже да изазову дијареју, а антациди који садрже Al^{3+} опстипацију и хипофосфатемију (јер алуминијум везује фосфате из лумена црева и спречава њихову апсорпцију). Примену антацида треба избегавати код особа са ослабљеном бубрежном функцијом јер може доћи до хипер-магнезијемије или нагомилавања алуминијума. Антациде не треба примењивати истовремено са другим лековима, јер могу ометати њихову апсорпцију.

Код већине болесника са улкусима који су рефрактерни на уобичајену терапију може се из антрума и дуоденума изоловати Helicobacter pylori. Њима треба дати и антибиотик на који је ова бактерија осетљива. Осим антибиотика, препарат бизмут-субсалицилата такође повољно делује на

Helicobacter; зато се често комбинује са антибиотицима (не заборавите да упозорите болеснике да бизмут боји столицу црно /изузев препарата колоидног бизмута/). Ерадикација Helicobacter-а је скоро увек праћена излечењем улкуса.

Да би се Helicobacter pylori са сигурношћу елиминисао потребно је истовремено применити лекове који смањују се-крецију киселине (неки од инхибитора протонске пумпе) и антибиотике. Данас је терапија првог избора тзв. **четворострука терапија**, која траје 14 дана. Терапија се назива „четвороструком" зато што се користе четири лека: инхибитор протонске пумпе, нпр. пантопразол (40 mg, два пута дневно), бизмут субцитрат или субсалицилат (300 mg/6 часова), тетрациклин (500 mg/6 часова) и метронидазол (500 mg/8 часова). Ефекат овакве терапије је ерадикација Helicobacter pylori код 90% болесника. После тих 14 дана, примена инхибитора протонске пумпе (или H_2 блокатора) се наставља само ако је улкус био компликован крвављењем или перфорацијом.

У случају да болесник није реаговао на „четвороструку терапију", тако да и даље има H. pylori, примењује се двоне-дељна „трострука терапија": вонопразан (20 mg/12 часова) + амоксицилин (1g на 8 часова) + кларитромицин (500 mg/12 часова). Овакав третман доводи до излечења код велике већине болесника.

За лечење улкуса желуца може се, као допунско средство, користити препарат сачињен од сукрозе и алуминијума (***су-кралфат***) који облаже слузокожу желуца и дно улкуса, шти-тећи их од хлороводоничне киселине. Сукралфат се не апсор-бује, већ бива елиминисан фецесом, тако да нема значајних нежељених дејстава. Сукралфат захтева киселу средину да би постао активан, и зато се никада не комбинује са другим антиулкусним лековима. Постоји опасност од настанка безоара код особа које имају успорено пражњење желуца. Осим за лечење улкуса желуца, сукралфат се користи за превенцију стрес-улкуса код пацијената у интензивној нези, и за лечење упале ректума после зрачења тумора мале карлице (примењује се као клизма).

Када се примењује оралним путем, сукралфат изазива опстипацију.

Посебан ентитет представљају акутни, површински улку-си, који настају после примене ацетил-салицилне киселине и других нестероидних антиинфламаторних лекова. Услед инхи-биције синтезе простагландина Е ремети се нормалан крвоток у мукози и долази до некрозе њеног површног слоја. Сада се ови улкуси могу успешно спречити оралном применом ***мисо-простола*** (дериват PgE_1). Његова нежељена дејства обухватају цревне колике, лакшу дијареју и контракције утеруса (контра-индикован

је у трудноћи).

Табела 29. Дозе антиулкусних лекова

лек	НАЧИН примене	доза	дозни интервал
Ранитидин	орално	150 mg	12 часова
	i.v.	50 mg	8 часова
Mg-Ал-трисиликат	орално	500 mg	Таблета се сише (ориблета) између оброка и пред спавање
Омепразол	орално	20 mg	24 часа
Сукралфат	орално	1 g	1 g између оброка и 1 g пред спавање

ПРОКИНЕТИЦИ

Прокинетици су лекови који убрзавају пропулзивни мо-тилитет гастроинтестиналног тракта. Користе се за лечење паралитичког илеуса и парезе црева после хируршких интер-венција на абдомену, као и за терапију гастроезофагеалног рефлукса. Пошто парасимпатички нервни систем у физио-лошким условима убрзава мотилитет, већина прокинетика делује преко тог система или га имитира. Први прокинетици у клиничкој примени су били инхибитори ацетилхолинестеразе који смањују разградњу ацетилхолина и тиме појачавају и продужавају његово дејство. ***Неостигмин*** се примењује парен-терално, у укупној дози од 2,5 mg, и показује умерену ефикасност.

У прокинетике спадају **тегасерод и цисаприд**, који делују на два начина: активирају серотонинске 5-HT$_4$ рецепторе и ослобађају ацетилхолин из нервних завршетака у зиду црева. ***Прукалоприд*** је прокинетик који делује само преко селективне активације 5-HT$_4$ рецептора. ***Цисаприд*** је нешто ефикаснији од неостигмина јер, осим што повећава мотилитет, неким још непознатим механизмом поспешује апсорпцију течности из лумена црева. Од нежељених дејстава најчешће се јављају бол у виду колике и тахикардија. Доза цисаприда је 10 mg/6 часова орално или 5 mg/6 часова интрамускуларно. Цисаприд је показао тенденцију да продужава QT интервал у ЕКG-у, што понекад доводи до озбиљних коморских аритмија. Зато је ње-гова употреба сада ограничена само на случајеве који не реагују на

друге прокинетике. ***Тегасерод*** се користи само код иритабилног синдрома црева са доминантном појавом опстипације. Он се добро подноси: његова најчешћа нежељена дејства су главобоља и пролив. ***Прукалоприд*** убрзава пражњење желуца и мотилитет танког црева и колона; за сада је одобрен само за лечење хроничне опстипације, али се користи и за гастропарезу. Прукалоприд не делује проартимогено, а његова најчешћа нежељена дејства су главобоља и бол у трбуху услед претерно појачаног мотилитета црева.

Метоклопрамид такође поседује прокинетичко дејство, јер ослобађа ацетилхолин из холинергичких нерава и сензи-билише глатке мишићне ћелије желуца на ацетилхолин. Меток-лопрамид се користи за лечење гастропарезе код дијабетичара, или после хируршких интервенција. Такође је користан додатак терапији рефлуксног езофагитиса.

Интересантно је да антибиотик **еритромицин** такође мо-же убрзати перисталтику гастроинтестиналног тракта, јер акти-вира рецепторе за гастроинтестинални хормон мотилин. Ово његово дејство траје кратко, јер се развија тахифилаксија после дан-два.

Једини лек за кога је доказано да може **спречити** настанак постоперативног илеуса је ***алвимопан***. У већем броју клиничких студија је показано да алвимопан, уколико се узима орално на дан операције, а затим постоперативно, може скратити време до успостављања гастроинтестиналних функција (тј. до појаве ветрова и почетка оралног уноса) за 10 до 28 сати. Алвимопан је селективни блокатор μ-опиоидних рецептора који се налазе у гастроинтестиналном тракту, чиме отклања инхибиторни утицај опиоида на мотилитет. Одобрен је само за краткотрајну примену од неколико дана, јер је примећена веза дуже примене са појавом инфаркта миокарда.

СПАЗМОЛИТИЦИ

Спазмолитици су лекови који смањују тонус глатких ми-шића и тако прекидају спазме праћене болом типа колика. Користе се за лечење цревне, билијарне и бубрежне колике. До сада су најефикаснији спазмолитици блокатори мускаринских рецептора који отклањају дејство ацетилхолина. То су: **скопо-ламин бутилбромид, пропантелин, оксифенциклимин** и други. Пропантелин је посебно погодан јер осим антимуска-ринског дејства блокира никотинске рецепторе у парасимпа-тичким ганглијама дигестивног тракта. Због кватернерног азота у свом молекулу не продире

у ЦНС и не испољава нежељена централна дејства. Доза скополамин бутилбромида је 5 mg/8 часова интрамускуларно.

Спазмолитичко дејство поседују и блокатори калцијум-ских канала, посебно из групе дихидропиридина. **Нифедипин** је показао већу ефикасност од блокатора мускаринских рецеп-тора у клиничким студијама, па му треба дати предност у лечењу болесника са коликом.

Постоје и лекови који директно релаксирају мишиће диге-стивног тракта. То су ***мебеверин, алверин и пеперминт уље***. Користе се највише за симптоматску терапију синдрома ирита-билних црева и дивертикуларне болести.

Алфа блокатори **тамсулосин и силодозин** се користе да олакшају излазак калкулуса из дисталне трећине уретера, јер релаксирају глатке мишиће тог дела. За билијарну и цревну колику алфа блокатори се не користе.

Главна нежељена дејства су главобоља и горушица.

У сваком случају, колике се морају лечити каузално – отклањањем узрока спазма (на пример елиминација калкулуса из уретера, отклањање опструкције у дигестивном тракту и друго). Спазмолитици представљају само помоћно, симптомат-ско средство, које треба да смањи патње болесника док каузална терапија да ефекта.

ТЕРАПИЈА ОПСТИПАЦИЈЕ

О опстипацији можемо говорити тек када се елиминација фецеса обавља ређе него сваког другог дана. Најчешћи узроци су психогене природе (свесно или подсвесно се сузбија рефлекс дефекације због страха, стида и слично) и неправилна исхрана (недовољно течности, храна са мало остатака). Опстипацију за-то увек треба лечити и каузално, едукацијом болесника о пра-вилној исхрани и правилним навикама. Лекови које користимо за опстипацију се називају лаксанси и могу се сврстати у неку од следећих група:

1) ***Лекови који повећавају волумен цревног садржаја.*** По-већање волумена цревног садржаја растеже зид црева и изазива дефекацију. Болесник пре свега треба да узима довољно течно-сти и хране са доста несварљивих остатака (целулоза, пектин и лигнин). Ове несварљиве материје за себе везују воду, и тако повећавају волумен садржаја колона. У свету постоји велики број препарата целулозе, али у нашим условима најједно-ставније и најјефтиније је препоручити болеснику да

узима пшеничне мекиње, 2-3 навршене велике кашике дневно, пошто одстоје 30 минута у јогурту или млеку. Потребно је да прође 4-5 дана од почетка примене да дође до регулисања столице. Овакав начин терапије опстипације је најбољи јер нема никак-вих нежељених дејстава.

2) ***Осмотски лаксанси.*** Лекови из ове групе се после оралног уношења не апсорбују, остају у лумену црева, повећа-вају осмоларитет садржаја и изазивају прелазак воде из зида црева у лумен. Количина танко-цревног садржаја расте, зид црева се растеже и успоставља се перисталтика која садржај транспортује у колон. Сада се растеже зид колона, успоставља се „масовни" рефлекс и долази до дефекације. Од осмотских лаксанаса се данас највише користе 70% сорбитол, лактулоза (синтетски дисахарид који се не вари), макрогол (полиетилен-гликол) и горка со ($MgSO_4$). Код нас је најприсутнија горка со (8-15 g је доза, уз доста воде). Осмотски лаксанси нису погодни за употребу код обичне опстипације јер изазивају грчеве и пражњење готово целог дигестивног тракта. Највише се користе за припрему црева за контрастне рендгенске студије (ири-гографију, цекографију и друге), за колоноскопију и за спре-чавање апсорпције отрова после тровања.

Лактулоза (дисахарид сачињен од галактозе и фруктозе) се у колону разграђује под дејством бактерија. Од ње настаје велика количина млечне киселине која снижава pH колона и супримира раст бактерија. Осим тога, осмоларитет садржаја ра-сте, па вода прелази у лумен црева и изазива се рефлекс дефе-кације. Лактулоза се користи за терапију и превенцију хепатичке коме код болесника са тешком цирозом и крварењима у дигестивном тракту (доза: 15 g/6 часова, орално).

3) ***Лаксанси који делују надражајно.*** Лекови могу да сти-мулишу неуроне у зиду црева и на тај начин убрзају пропул-зивни мотилитет. Антрахинонски деривати су активни прин-ципи многих биљних дрога (Folium Sennae, Cortex Frangulae, Aloe) који после оралног уношења и апсорпције активирају неуроне зида колона. Потребно је да прође око 8 часова од уношења да би се показало дејство. Слично делују и неке син-тетске супстанце, на пример бисакодил и глицерол. Бисакодил се примењује и орално и ректално, а глицерол само ректално, у виду клизме или супозиторијума. Доза бисакодила је 10 mg орално или ректално, увече пред спавање.

Некада се као лаксанс много користило ***рицинусово*** уље. Оно у танком цреву под дејством липазе ослобађа рицинолску киселину која делује надражајно на неуроне у зиду танког и дебелог црева. Већ после 2-3 часа од уношења долази до пражњења танког и дебелог црева, уз грчеве и чупање

у трбуху. Због ових нежељених дејстава, рицинусово уље се данас ретко користи.

У надражајне лаксансе спада и **прукалоприд**, агониста 5-TH_4 серотонинских рецептора, о коме је било претходно речи у поглављу о прокинетицима.

Надражајне лаксативе треба користити само повремено и краткотрајно, јер код хроничне примене долази до оштећења неурона у зиду црева и погоршања опстипације.

4) ***Лаксанси који омекшавају столицу.*** Понекад је по-требно да столица буде мекана и клизава како би акт дефека-ције био што лакши. Болна анална фисура, тромбозиран спољa-шњи хемороид или перинеални апсцес представљају таква стања. Омекшавање столице се може постићи **парафинским уљем**. Хроничну примену парафинског уља треба избегавати јер његове капљице ипак могу продрети у зид црева и блокирати лимфне путеве. Осим тога, понекад болесник тешко контролише столицу кад користи парафинско уље: мале количине столице могу да склизну кроз анус и запрљају веш.

Уместо парафинског уља за омекшавање столице се могу користити **детерџенти** (површински активне материје) диоктил калцијум сулфосукцинат, диоктил калијум сулфосукцинат и докусат диоктил натријум сулфосукцинат. Ови лекови смањују површински напон воде и омогућавају натапање и размекша-вање садржаја колона. Делују после 1-2 дана, и најбоље их је применити ректалним путем. Ако се примењују орално, могу се апсорбовати и деловати токсично на јетру.

5) ***Изоосмотски раствори за испирање дебелог црева*** садрже полиетилен гликол (макрогол), натријум сулфат, натри-јум хлорид, натријум бикарбонат и калијум хлорид. Пацијент мора да попије 4 литра таквог раствора за 2-4 часа. Убрзо следе течне столице, које се прекидају када се цела течност која је попијена избаци. Састојци течности се не апсорбују у значајној мери, па је ово данас најефикаснији начин за припрему дебелог црева за операцију.

АНТИДИЈАРОИЦИ

Акутна дијареја, било да је проузрокована бактеријама или вирусима, се најчешће завршава сама од себе, пошто се проузроковачи елиминишу столицом. Најважнија терапија је надокнада изгубљене воде и електролита. Она се може вршити оралним путем (ако болесник не повраћа) или

интравенским инфузијама. Орално се примењује раствор натријум-хлорида и глукозе (због котранспорта Na^+ и глукозе у епителу танког црева), постепено, у малим дозама ("на кашичицу"). Примена антибиотика не утиче на ток болести, већ само смањује коли-чину излучених бактерија. Антибиотике треба примењивати само код дијареја проузрокованих инвазивним бактеријама које продиру у цревни зид и крвоток (салмонелозе, шигелозе, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica). Антибиотик избора за све ове бактерије је ципрофлоксацин, лек из групе хинолона (два пута дневно 500 mg, орално).

Дијареје изазване неинфективним узрочником (на пример радијациони ентеритис, синдром иритабилног црева, малапсорпционе и диспептичне дијареје) се могу сузбити применом ***лоперамида, елуксадолина или дифеноксилата***, лекова из групе опиоида. Ове три супстанце имају мало централних дејстава, а у дигестивном тракту стимулишу μ-рецепторе и инхибирају пропулзивни мотилитет. Елуксадолин још блокира делта опиоидне рецепторе, и значајно смањује секрецију из желуца, панкреаса и јетре, па се ме сме користити код особа којима је одстрањена жучна кеса или су раније имале нападе акутног панкреатитиса. Дифеноксилат се често комбинује са атропином који својим антимускаринским дејством додатно смањује пропулзивни мотилитет. Примена ових антидијароика је контраиндикована ако је у питању инфекција инвазивним бактеријама; смањује се одстрањивање проузроковача и олакшава прелазак у зид црева. Доза лоперамида је 2 mg/6 часова орално. Нежељена дејства лопера-мида и елуксадолина су бол у трбуху, сувоћа уста, мучнина и опстипација. Дифеноксилат може изазвати мучнину, свраб, ошамућеност и утрнулост екстремитета.

Специфичну врсту дијареје представљају дијареје проу-зроковане ***улцерозним колитисом или Кроновом болешћу*** (илеитис терминалис). Ту се ради о аутоимуним инфламатор-ним обољењима зида колона и танког црева. Добро дејство показује ***5-аминосалицилна киселина*** (5-ASA) која највероват-није спречава синтезу простагландина у зиду црева. 5-ASA се може примењивати као таква (**месаламин**), као димер сачињен од два молекула 5-ASA-е повезаних ковалентном везом (**олса-лазин**) или у хемијској вези са сулфонамидом сулфапиридином (**сулфасалазин**). Сви ови препарати се слабо апсорбују, тако да 5-ASA доспева у колон и делује на инфламирани зид код кога је нормална мукозна баријера збрисана. Нежељена дејства 5-ASA-е и осталих препарата из ове групе су главобоља, болови у трбуху, ометање апсорпције фолне киселине (препоручује се суплементациона примена фолне киселине), дијареја и неплод-ност код

мушкараца. Доза сулфасалазина је 1 g/8 часова орал-но.

Сулфапиридин из сулфасалазина се апсорбује у значајној мери, и може изазвати нежељена дејства карактеристична за све сулфонамиде: хемолитичку анемију и кожне промене (Сти-вен-Џонсонов сидром).

Најновији препарат 5-ASA-е је **балсалазид**. Када се узме орално, оне се не апсорбује, доспева у колон, и тамо се под дејством бактерија разлаже на 5-аминосалицилну киселину и инертни 4-аминобензоил-бета-аланин.

Када улцерозни колитис и Кронова болест више не реа-гују на 5-АСА-у, могуће је применити кортикостероиде системски или у виду клизме. Они могу да доведу до ремисије болести али по цену озбиљних нежељених дејстава. Најбољи ефекат од свих препарата кортикостероида има ***будесонид***, који је око 200 пута потентнији од кортизола, а после оралне примене има малу биоискористљивост (јер се у јетри веома брзо метаболише до неактивних продуката), па делује претеж-но на гастроинтестинални тракт (мање су изражена системска нежељена дејства).

Код најтежих облика Кронове болести, где постоје много-струке фистуле перианално и интраабдоминално, болесницима се може дати текозвана “биолошка” терапија. То су заправо лекови (обично протеинске природе) које производе живе ћелије, најчешће гајене in vitro, у тзв. културама. ***Инфликсимаб*** је један од таквих лекова. То је моноклонско антитело (химерно мишије-људско антитело) које неутралише фактор некрозе тумора алфа (TNFα), и тако смањује упалу. Инфликсимаб се примењује у виду интравенске инфузије, једном или највише три пута, са размацима од месец дана. Лек је веома ефикасан, и доводи до затварања фистула.

Приликом примене инфликсимаба болесник добије пови-шену температуру, дрхтавицу, бол у грудима и хипотензију. Поменуте појаве су пролазне, али права опасност прети од имуносупресивног дејства лека: смањује се отпорност на инфекције и повећава ризик од појаве лимфома.

Поред инфликсимаба, у лечењу Кронове болести ефика-сни су и други биолошки лекови: ***натализумаб*** (хуманизовано моноклонско антитело које се везује за алфа 4 подјединицу хуманих интегрина, молекула који се налазе на мембранама многих врста леукоцита, и који су неопходни да се леукоцит закачи за адхезивни молекул васкуларних ћелија [VCAM-1] и тако прође кроз зид капилара у ткиво колона), ***адалимумаб*** (рекомбинантно хумано моноклонско антитело које се везује за фактор некрозе тумора алфа [TNFα] и блокира његову улогу у процесу упале) и ***цертолизумаб*** (рекомбинантни, хуманизова-ни Fab фрагмент антитела против фактора некрозе тумора алфа, који је коњугован са полиетилен-гликолом, што омогућа-ва поткожну примену на сваке 2 недеље). Као и

код примене инфликсимаба, после ових лекова имуни систем човека је ком-промитован, па постоји опасност од настанка озбиљних инфек-ција и неких малигних болести.

За лечење тежих форми улцерозног колитиса се такође користе моноклонска антитела која блокирају дејство фактора некрозе тумора алфа (***инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб***), интерлеукина 12 и 23 (***устекинумаб***) или спречавају интеракцију између алфа-4-бета-7 интегрина и мукозног адресин-везујућег молекула 1 (MAdCAM-1) у цревима (***ведолизумаб***). Код пацијената који не реагују ни на моноклонска антитела, може се покушати са инхибиторима Јанус киназа (то су ензими који фосфорилишу протеине, и представљају унутарћелијски део рецептора за цитокине) ***тофацитинибом*** или ***упадацитинибом***. Инхибитори Јанус киназа се примењују орално. Најзад, за тешке форме улцерозног колитиса може да се употреби и лек који модулира рецептор за сфингозин-1-фосфат (S1P), ***озанимод***. Овај лек, који се може употребити и за лечење мултипле склерозе (као и њему сличан финголимод), спречава излазак лимфоцита из лимфних чворова.

Посебан облик дијареје је тзв. ***постантибиотска дија-реја***. Она настаје после дуже примене антибиотика широког спектра, који наруше равнотежу између бактерија у колону. **Блажи облици** постантибиотске дијареје се лече прекидом да-ље примене антибиотика и узимањем тзв. пробиотика, односно препарата који садрже непатогене бактерије (млечно-киселин-ске бактерије, бифидобактерије) углавном из напитака добије-них ферментисањем млека (јогурт, кефир и сл.). Насељавањем непатогених бактерија у колону потискују се патогене бактери-је које су изазвале дијареју. **Тежи облици** постантибиотске дијареје настају услед прерастања анаеробне бактерије Clostri-dium difficile, чији егзотоксини А и Б изазивају некрозу епитела колона и настанак псеудомембранозног колитиса. Уколико се токсини А или Б докажу у столици оболелог, одмах треба при-менити **оралним** путем метронидазол. Ако се пацијент не излечи за 7 дана, примењујемо такође **оралним** путем ванкомицин, током 14 дана. У резистентним случајевима, када ни ванкомицин не може да излечи пацијента, примењује се нови антибиотик за оралну примену, ***фидаксомицин***, који се такође не апсорбује, а успешно делује на Clostridium difficile.

ЛЕКОВИ ЗА РАСТВАРАЊЕ БИЛИЈАРНИХ КАЛКУЛУСА

Билијарна калкулоза је последица повећане концентрације холестерола у жучи а смањене концентрације жучних кисели-на. Ако се у билијарне калкулусе не исталожи калцијум (тј. ако се на нативном рендгенском снимку абдомена калкулуси не примећују), могу се постепено растворити применом жучних киселина. Орално примењене, ***хенодезоксихолна киселина*** или ***урсодезоксихолна*** киселина се апсорбују у илеуму, доспевају преко крви до јетре где инхибирају хидроксиметил глутарил - CoA редуктазу, кључни ензим који учествује у синтези холестерола. Тако се смањује концентрација холестерола у жучи, а концентрација жучних киселина расте и оне постепено растварају холестерол из калкулуса. Нежељена дејства овакве терапије су надутост трбуха, дијареја и оштећење јетре. Урсо-дезоксихолна киселина је знатно мање токсична за јетру, тако да јој треба дати предност у терапији, иако је скупља. Жучне киселине треба узимати 1-2 године (са повременим паузама) како би се калкулус пречника 1 cm потпуно растворио. Калку-лусе већег пречника од 1,5 cm не треба лечити на овај начин јер је потребно сувише времена да би се потпуно растворили.

Доза хенодезоксихолне киселине је 250 mg ујутро и 500 mg увече, оралним путем.

Урсодезоксихолна киселина се осим за растварање билијарних калкулуса користи и за лечење *примарне билијарне цирозе*. Код те болести урсодезоксихолна киселина штити хепатоците од токсичног дејства хидрофобних жучних киселина, и тако одлаже настанак тешких облика цирозе.

ДИМЕТИКОН И АЛГИНАТИ

Диметикон (симетикон) је лек који спречава појаву пене у дигестивном тракту и на тај начин смањује количину гасова у цревима, тј. надимање. Користи се највише код одојчади, за олакшање грчева.

Алгинати су супстанце које стварају заштитни слој на површини слузокоже желуца и једњака, тако да је корозивно дејство желудачне киселине онемогућено. Алгинати се често комбинују са антацидима. Користе се за лечење лакших облика гастроезофагеалног рефлукса. И диметикон и алгинати се одлично подносе.

АНТИМИКРОБНА ТЕРАПИЈА

АНТИБИОТИЦИ

Антибиотици су хемијска једињења која стварају живи организми и која могу у малим концентрацијама да заустављају животне процесе микроорганизама (бактерија, рикеција, хла-мидија, гљивица, протозоа и вируса). Они се деле на бактерио-статике (антибиотици који спречавају раст бактерија, али их не уништавају) и бактерициде (антибиотици који убијају бактерије).

Табела 30. Бактерицидни и бактериостатски антибиотици

БАКТЕРИЦИДИ	БАКТЕРИОСТАТИЦИ
Пеницилини	Тетрациклини
Цефалоспорини	Еритромицин (ниске концентрације)
Имипенем	Спектиномицин
Аминогликозиди	Линкомицин
Еритромицин (високе концентрације) Комбинација триметоприм-сулфаметоксазола	Клиндамицин
Ванкомицин	Сулфонамиди
Хинолони	Хлорамфеникол

Приликом примене антибиотика треба се придржавати извесних принципа који су од великог значаја за успешан исход лечења: (1) Антибиотике не треба примењивати уколико нису неопходни; (2) Пре отпочињања примене антибиотика на осно-ву клиничке дијагнозе увек треба узети узорке гноја, ексудата или инфицираних ткива и послати их у микробиолошку лабораторију; (3) Лек треба примењивати у довољној дози; (4) Једном започету терапију не треба мењати бар пре истека 3 дана, колико је потребно да би се уочили први ефекти лечења; (5) Примену антибиотика треба да прати дренажа гнојних колекција, ексцизија девитализованих ткива и отклањање страних тела; (6) Када дође до клиничког излечења, терапију треба наставити још бар три дана да би се спречио рецидив; (7) Контраиндикована је истовремена примена бактерицидног и бактериостатског антибиотика, јер бактерицидни

антибиотици делују само на бактерије које се деле, а бактериостатици баш спречавају деобу бактерија.

ПРИМЕНА КОМБИНАЦИЈЕ АНТИБИОТИКА

Када је год то могуће, у лечењу болесника са инфекцијама примењујемо само један антибиотик, чији спектар дејства је узак. Тиме избегавамо ремећење равнотеже између бактерија у дебелом цреву пацијента и стварање резистентних сојева, који могу изазвати нову инфекцију и довести у опасност живот болесника. Лечење инфекција изазваних резистентним сојевима је тешко и са неизвесним исходом, јер се избор антибиотика тада јако сужава. Нажалост, често смо у ситуацији када је неопходно применити антибиотике широког спектра, и то у комбинацији.

Постоји неколико индикација за примену комбинације антибиотика. То су:

1. Лечење мешовитих бактеријских инфекција. У таквим случајевима се примењују два или више антибиотика са различитим антибактеријским спектром, тако да се по-стигне дејство на све узрочнике.

2. Појачање антибактеријског дејства на одређеног узроч-ника. Ово се може постићи комбинацијом антибиотика који делују синергистички. Комбинација пеницилина са стрептомицином или гентамицином показује изузетну ефикасност у лечењу инфекција проузрокованих Entero-coccus faecalis-ом или Staphylococcus aureus-ом. Такође, пеницилини са проширеним спектром дејства (или це-фалоспорини) и аминогликозиди делују синергистички против Pseudomonas aeruginosa. Ефекат комбинације сул-фонамида и триметоприма (котримоксазол, Bactrim®) је већи од простог збира ефеката појединачно примење-них сулфонамида тј. триметоприма. Амфотерицин Б и флуцитозин синергистички делују у лечењу гљивичних инфекција.

3. Превенција појаве резистенције код узрочника. Веро-ватноћа појаве резистенције на два антибиотика исто-времено је неупоредиво мања од вероватноће појаве резистенције на сваки од њих посебно.

4. Лечење тешких инфекција код којих узрочник није поз-нат. Комбинација антибиотика омогућава широк анти-бактеријски «покривач» који нам гарантује повољно дејство на проузроковача.

Комбинације антибиотика имају и своје додатне лоше стране. Повећава се ризик од токсичних дејстава, расту трош-кови лечења, а може да се појави и антагонизам између приме-њених антибиотика ако је један

бактериостатик а други бакте-рицид. Класичан пример антагонизма јесте лечење пнеумо-кокног менингитиса комбинацијом пеницилина и тетрацик-лина. Таква терапија је знатно неуспешнија од лечења само пеницилином.

ПРОФИЛАКТИЧКА ПРИМЕНА АНТИБИОТИКА

Антибиотике можемо да користимо како за лечење већ постојећих инфекција, тако и за њихову профилаксу. Профи-лактичка употреба антибиотика је дуго била под знаком пи-тања, али су новија клиничка испитивања доказала њену оправ-даност у прецизно дефинисаним индикацијама. Основна идеја код профилактичке примене антибиотика је да се постигне бактерицидна концентрација антибиотика у крви болесника у тренутку када се очекује продор бактерија у ткива. Изложене тако високој концентрацији антибиотика, релативно малоброј-не бактерије које су продрле у ткива неће моћи тамо и да се одрже.

Најважније индикације за профилактичку примену анти-биотика су:

1. Преоперативна примена

a. Антибиотике не треба профилактички приме-њивати код свих оперативних захвата, већ само у специфичним ситуацијама. Оне обухватају: све операције којима се врши уградња страног материјала (васкуларни графтови, протезе и др), операције гнојних процеса, операције на дебелом цреву, трауме са великом девитализацијом ткива, опекотине и дуготрајне хируршке интервенције.

b. Антибиотик треба применити један сат пре почетка операције, а затим му одржавати терапијску концентрацију у крви за време операције и у току првих 24 часа. Парентерални пут примене практично једини долази у обзир.

c. Један од примера профилактичке примене анти-биотика је припрема за операције на глави и вра-ту са отварањем усне дупље, фаринкса, езофагуса или трахеје (операције у максилофацијалној и ORL хирургији). Код болесника који се излажу некој таквој интервенцији треба применити клиндамицин 600 mg i.v. 30 минута пре почетка анестезије, а затим још 300 mg i.v. после 12 часова од почетка анестезије.

2. Примена пре перкутаних интервенција на крвним судовима, без обзира на локализацију, посебно ако се уграђује страни материјал (стентови, спирале и сл.). Принцип профилактичке примене у овој индикацији је исти као код преоперативне примене антибиотика: лек се даје интравенски, пола сата до сат пре интервенције, само у једној дози.

3. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце која су прележала напад реуматске грознице како би се спречила поновна појава напада услед колонизације фаринкса стрептококом.

4. Примена пеницилина или еритромицина пре вађења зуба или чишћења каменца код особа које су прележале реуматски ендокардитис (да се не би бактерије из уста населиле на раније оштећеним залисцима).

5. Дугогодишња примена депо-препарата бензилпеницилина (бензатин-бензилпеницилин) код деце код које је одстрањена слезина услед трауматске руптуре (јер је код њих велики ризик од пнеумококних инфекција).

6. Профилактичка примена изониазида код невакцинисаних особа које живе у домаћинству са туберкулозним болесником.

7. Профилактичка примена рифампицина код свих чланова затвореног колектива (нпр. чета војника) ако један од њих оболи од менингококног менингитиса.

8. Примена малих доза антибиотика код пацијената са рецидивантним уринарним инфекцијама у претходном периоду.

Сем ових индикација, профилактичка примена антибиотика је оправдана и код болесника са потхрањеношћу, дефектом имуног система или код болесника под стероидном, хемио- или радио-терапијом, уколико дође до настанка тешког облика неутропеније.

У следећој табели приказан је најрационалнији избор антибиотика за профилаксу инфекције код појединих хируршких интервенција:

ВРСТА ХИРУРШКЕ ИНТЕРВЕНЦИЈЕ	ПРОФИЛАКСА
Кардиоваскуларна хирургија: Реконструкција абдоминалне аорте Операције на ногама које укључују инцизију феморалног предела Свака васкуларна операција код које се уграђује графт или неко друго страно тело Ампутација доњег екстремитета због исхемије Операција на срцу Уградња сталних пејс-мејкера	Цефазолин 1g i.v. као једина доза или 1g/8 часова 1-2 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g i.v. као једина доза или 1,5g/12 часова, укупно 4 дозе ИЛИ ванкомицин 1g i.v. као једина доза

Гастродуоденалне операције	Цефазолин 1 g i.v. као једина доза или 1 g/12 часова 2-3 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g i.v. као једина доза или 1,5 g/12 часова, укупно 4 дозе
Билијарне операције, укључујући лапароскопску холецистектомију код болесника са високим ризиком	
Операције на дебелом цреву, укључујући апендектомију Елективна операција	На дан пре операције болесник треба да попије 4 литра полиетилен гликол раствора у току 2 сата. Тог дана узима само течност. У 13 часова, 14 часова и 22 часа истог дана болесник орално узима по 1 g неомицина и еритромицина.
Операције на дебелом цреву, укључујући апендектомију Хитна операција	Цефазолин 2 g i.v. + метронидазол 500 mg i.v. као једина доза
Руптура абдоминалног шупљег органа	Клиндамицин 600 mg/6 часова i.v. + гентамицин 1,5 mg/kg/8 часова i.v. током 5 дана
Операције на глави и врату које укључују отварање мукозе усне дупље или фаринкса	Цефазолин 2g i.v. као једина доза ИЛИ клиндамицин 600-900 mg i.v. као једина доза + гентамицин 1,5 mg/kg i.v. као једина доза
Неурохируршке операције, чисте, без уградње имплантата	Цефазолин 1 g i.v. као једина доза ИЛИ ванкомицин 1 g i.v. као једина доза
Неурохируршке операције, чисте, контаминиране (кроз синусе или назофаринкс)	Клиндамицин 900 mg i.v. као једина доза ИЛИ Цефуроксим 1,5 g i.v. + метронидазол 0,5 g i.v.
Неурохируршке операције, уградња шанта за ликвор	Ванкомицин 10 mg у мождане коморе + гентамицин 3 mg у мождане коморе
Хистеректомија, вагинална или абдоминална	Цефазолин 2 g i.v. као једина доза 30 минута пре операције ИЛИ цефуроксим 1,5 g i.v. 30 минута пре операције
Царски рез у току активног порођаја или код превремене руптуре овојака	Цефазолин 1 g i.v. као једина доза чим се клемује пупчана врпца
Абортус у другом тромесечју	Цефазолин 1 g i.v. као једина доза

Уградња протезе зглоба кука, фузија кичмених пршљенова	Цефазолин 1 g i.v. као јединa доза или 1 g/8 часова 1-2 дана ИЛИ цефуроксим 1,5 g i.v. као једина доза или још 750 mg/8 часова, укупно 3 дозе ИЛИ ванкомицин 1 g i.v. као једина доза
Уградња протезе других зглобова	Цефазолин 2 g i.v. као једина доза ИЛИ цефуроксим 1,5 g i.v. као једина доза или још 750 mg/8 часова, укупно 3 дозе ИЛИ ванкомицин 1 g i.v. као једина доза
Отворена репозиција затворене фрактуре са унутрашњом фиксацијом	Цефтриаксон 2 g i.v. или i.m. као једина доза
Постављање катетера за перитонеалну дијализу	Ванкомицин 1 g као једина доза 12 часова пре операције
Уролошке операције - профилакса се користи само ако болесник има бактериурију	Цефазолин 1 g i.v. на 8 часова, 3 дозе, а затим бактрим орално 10 дана
Биопсија простате, трансректално	Ципрофлоксацин 500 mg орално 12 часова пре биопсије и 500 mg орално 12 часова после биопсије
Операција дојке	Цефазолин 1 g i.v. као једина доза
Трауматска рана	Цефазолин 1 гg/8 часова i.v. током 5 дана

ИЗБОР АНТИБИОТИКА

Увек када стање болесника захтева примену антибиотика без одлагања, избор лека вршимо на основу нашег клиничког искуства, познајући најчешће узрочнике инфекција на одре-ђеним локализацијама у телу, и имајући на уму степен рези-стенције бактерија у средини у којој радимо. Антибиотска тера-пија која се одреди на овај начин се назива ***емпиријска*** анти-биотска терапија. Ипак, лечење антибиотиком се не сме запо-чети а да се претходно не узму узорци инфицираних ткива, прегледају под микроскопом и засеју на хранљиве подлоге. То не захтева много времена, а од огромног је значаја за наставак терапије, посебно ако се после неколико дана покаже да при-мењени антибиотик није био делотворан. Када стигну резул-тати осетљивости бактерија изолованих из ткива нашег боле-сника (у жаргону познати као “антибиограм”), онда можемо изабрати антибиотик

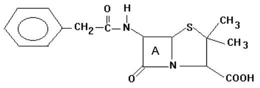
на који је изолована бактерија осетљива. Тако изабрана антибиотска терапија се назива “***циљана***” терапија.

Напредак медицинске технологије је омогућио и да се данас може утврдити одређени узрочник у року од неколико сати, доказивањем присуства малих количина специфичне ДНК за узрочника у инфицираним ткивима. Ипак, и када се то учини, налаз се мора потврдити класичним засејавањем и изолацијом микроорганизама на хранљивим подлогама.

БЕТА-ЛАКТАМСКИ АНТИБИОТИЦИ

У бета-лактамске антибиотике спадају пеницилини, цефа-лоспорини, монобактами и карбипенеми. Сви они садрже бета-лактамски прстен у свом молекулу и делују бактерицидно тако што спречавају синтезу ћелијског зида бактерија. Бета-лактам-ски прстен има 4 атома и може се видети на слици молекуле пеницилина Г.

Пеницилини. Делују ефикасно претежно на грам-пози-тивне бактерије. У терапијским концентрацијама пеницилини делују бактерицидно. Резистенција једног дела бактерија на пеницилине је базирана на стварању ензима бета-лактамазе који разграђује бета-лактамски прстен.



PENICILIN G (BENZIL PENICILIN)
A = beta-laktamski prsten

Пеницилини се могу класификовати у четири групе:

1. Природни пеницилини G (бензилпеницилин) и V (феноксиметилпеницилин). Они су јако активни против грам-позитивних и грам-негативних кока, али их бета-лактамаза лако разлаже.

2. Пеницилиназа-резистентни пеницилини (нафцилин, оксацилин, клоксацилин, диклоксацилин). Они имају мању јачину дејства од прве групе, али делују и на резистентне сојеве.

3. Пеницилини са широким спектром дејства (ампицилин, амоксицилин, бакампицилин). Они делују и на грам-негативне бактерије, али их пеницилиназа инактивира.

4. Пеницилини са проширеним спектром дејства (карбеницилин,

тикарцилин, азлоцилин, мезлоцилин, пиперацилин). Они делују и на Pseudomonas, Proteus, Enterobacter и Klebsiella-у.

Природни пеницилин G (бензилпеницилин) се се као такав може налазити припремљен у лиобочицама, па се после растварања примењује у виду континуиране интравенске инфузије због брзе елиминације. После растварања препарат пеницилина G је бистар, па се зато у жаргону назива „кристални" пеницилин. Да би се обезбедило присуство довољних концентрација пеницилина G у крви, а да се лек не примењује као инфузија, направљени су депо-препарати пеницилина G, у којима је он везан за одређене супстанце од којих се после интрамускуларне ињекције постепено ослобађа и одлази у крвоток. Када се 2 молекула пеницилина G вежу за један молекул дибензил-етилен-диамина настаје ***бензатин-бензилпеницилин***, који се може примењивати једном у 1-3 недеље, а да у крви буду стално присутне концентрације пеницилина G изнад минималних инхибиторних концентрација за осетљиве бактерије. Постоји и депо препарат ***пеницилин G прокаин***, где је један молекул пеницилина G везан за један молекул прокаина; овај препарат се примењује једном дневно као интрамускуларна ињекција.

Пеницилин G је активан против следећих врста бактерија: стрептокока, пнеумокока, стафилокока који не стварају бета-лактамазу, гонокока, менингокока, клостридија, трепонема, актиномицета и бактероидеса (изузев Bacteroides fragilis). Делимичну активност показује према Corynebacterium diphte-riae и Bacillus anthracis. Спектар дејства пеницилина V је сличан спектру пеницилина G, али је овај последњи 10 пута активнији према менингококу и гонококу. Пеницилин V се примењује орално, а пеницилин G само парентерално.

Клоксацилин и диклоксацилин су погодни за лечење лак-ших инфекција проузрокованих стафилококом који продукује бета-лактамазу јер се примењују орално. Оксацилин и нафци-лин се користе парентерално за лечење тежих инфекција истом овом бактеријом.

Ампицилин и амоксицилин, као и остали из исте групе, су активни против салмонела, шигела, H. influenzae, неких сојева E. coli и Proteus-a. Такође делују и на Streptococcus faecalis. Ови лекови су ацидорезистентни, па се могу примењивати и орално. Када се комбинује са инхибитором бета-лактамаза ***сулбактамом***, ампицилин делује и на мултирезистентну бактерију Ацинетобактер, једног од најчешћих проузроковача болничких инфекција.

Карбеницилин и тикарцилин делују и на Протеус и Псеудомонас.

Разлика је само у већој јачини дејства тикарцили-на. Примењују се парентерално, често (посебно тикарцилин) у комбинацији са инхибитором бета-лактамазе клавуланском киселином. Азлоцилин је још активнији од тикарцилина када је у питању Псеудомонас.

Мезлоцилин и пиперацилин су у односу на остале пени-цилине активнији против Псеудомонаса и Клебсиеле. Пиперацилин се такође комбинује са инхибитором бета-лактамаза тазобактамом, чиме се уз широк спектар смањује могућност да узрочници инфекције буду резистентни на терапију. Данас је ***пиперацилин са тазобактамом*** један од пар лекова који су најефикаснији у лечењу инфекција са Псеудомонасом.

Табела 31. Дневне дозе пеницилинских препарата (прорачунате за здравог, младог човека тешког 70kg).

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Пеницилин Г	-	6- 20.000.000 IJ i.v.
Прокаин- пеницилин Г	-	600.000 IJ/12 часова i.m.
Бензатин- пеницилин Г	-	1.200.000 IJ i.m.
Пеницилин В	500 mg/6 часова	-
Оксацилин	500 mg/6 часова	1,5 g/6 часова i.v., i.m.
Клоксацилин	250- 500 mg/6 часова	-
Диклоксацилин	250 мг/6 часова	-
Нафцилин	1 g/6 часова	1 g/6 часова i.v., i.m.
Ампицилин	500 mg – 1g/6 часова	6- 12 g (подељено у четири дозе) i.v., i.m.
Амоксицилин	250- 500 mg/8 часова	-
Карбеницилин	-	5 g/6 часова i.v., i.m.
Тикарцилин	-	200- 300 mg/kg i.v.
Азлоцилин	-	4 g/6 часова i.v.
Пиперацилин	-	4 g/6 часова i.v.

Нежељена дејства пеницилина. Најчешће нежељено деј-ство је алергија на пеницилине. Она може бити по било ком од 4 типа алергијских реакција, али је најчешћи први тип, анафи-лактичка реакција. Ампицилин у 5% болесника изазива ма-кулопапуларни раш који не представља алергијску реакцију (посебно ако се примени код деце са вирусним инфекцијама).

Интратекална примена пеницилина је контраиндикована јер у већим концентрацијама изазива конвулзије (делује као анта-гонист глицина и GABA-е). Код примене већих доза пени-цилина G интравенски могућа је појава хипернатремије или хиперкалемије, зависно од тога да ли је примењени препарат у виду соли натријума или калијума.

Ако после примене пеницилина настане анафилактички шок, њега треба лечити прво применом адреналина (0,5 mg i.m. или 0.2 mg i.v., разблажен 1:10 са физиолошким раствором; ињекција адреналина се може поновити и после 5 - 10 минута ако нема побољшања), а затим кортикостероида (нпр. метил-преднизолон 80 mg) и антихистаминика.

Пеницилини се у организму углавном не метаболишу, и излучују се неизмењени преко бубрега, путем тубуларне секре-ције и филтрације. Кроз интактну крвно-мождану баријеру пеницилини продиру слабо, али им се пролазак довољно повећа у току инфекција централног нервног система да се могу кори-стити за њихово лечење.

Цефалоспорини. Према времену увођења у клиничку праксу, цефалоспорини се деле на пет генерација. Генерације се међусобно разликују пре свега према спектру деловања.

Прва генерација цефалоспорина. Антибиотици из ове групе делују на стрептокок групе A, B, C и G, на S. viridans, на пнеумокок, на S. aureus и epidermidis, на E. coli, Proteus mirabilis и Klebsiella-у. Најкориснији у клиничкој пракси цефалоспорини прве генерације су: цефазолин и цефадроксил за парентералну примену, а цефалексин и цефрадин за оралну примену. Сви ови лекови изузев цефадроксила имају кратак полу-живот, тако да захтевају примену у размацима не дужим од 6 сати. Цефазолин је показао одличне резултате у преоперативној антибиотској профилакси. Остале препарате из ове групе не треба никада користити као лекове избора јер увек постоји неко ефикасније или јефтиније решење.

Друга генерација цефалоспорина. Ови лекови имају ши-ри спектар од цефалоспорина прве генерације, тако да делују и на: Citrobacter, Enterobacter, већи број сојева E. coli, Klebsiella-е и Proteus mirabilis-а. Осим цефахлора, сви остали цефалоспо-рини друге генерације се примењују само парентерално. У односу на прву генерацију, лекови из ове групе се одликују већом отпорношћу према бета-лактамазама. У другу генерацију цефалоспорина спадају: цефахлор, цефамандол, цефокситин, цефуроксим, цефотетан и др. Цефахлор је веома користан за ле-чење отитис медије, синузитиса, респираторних инфекција изазваних Haemophylus-ом influenzae и уринарних инфекција у трудноћи. Остали лекови из 2 генерације се користе за лечење хируршких инфекција у абдомену и за

преоперативну про-филаксу.

Трећа генерација цефалоспорина. Цефалоспорини из ове генерације имају још шири спектар дејства на грам-негативне микробе (врло су активни против H. influenzae и против рези-стентних сојева осталих грам-негативних бактерија који се најчешће налазе у болничкој средини), али слабије делују на стафилокок од лекова из претходних генерација. Осим цефподоксима и цефиксима, сви се примењују само парен-терално. С обзиром да слабо делују на анаеробне бактерије, ако се сумња на њихово присуство, цефалоспорине 3. генерације треба примењивати у комбинацији са леком ефикасним против анаероба (клиндамицин, метронидазол). Већина ових лекова добро продире кроз крвно-мождану баријеру, пе се могу са успехом користити за лечење инфекција централног нервног система. У ову групу спадају: цефподоксим, цефиксим, цефо-таксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон и моксалактам. Цефотаксим и цефтриаксон се са успехом користе за лечење тешких инфекција у абдомену и малој карлици, док је цефта-зидим данас лек избора за инфекцију са Pseudomonas aeru-ginosa.

Нови цефалоспорин који по својим карактеристикама највише одговара цефалоспоринима треће генерације је цефтолозан, који се налази само у комбинацији са тазобактамом, инхибитором бета-лактамаза проширеног спектра дејства. ***Цефтолозан/тазобактам*** комбинација посебно добро делује на Псеудомонас и друге грам-негативне ентеробактерије (али не и на карбапенем-резистентне), а такође је активна против анаеробних бактерија и стрептокока. Користи се у другој линији лечења болничких пнеумонија, интраабдоминалних и уринарних инфекција, обично изазваних мултирезистентним грам-негативним бактеријама.

Још један од цефалоспорина треће генерације се однедавно припрема у комбинацији са инхибитором бета-лактамаза, како би био ефикасан и против мултирезистентних сојева Псеудомонаса: **цефтазидим са авибактамом**. Предност цефтазидим/авибактама над цефтолозан/тазобактамом се огледа у чињеници да овај први делује и на карбапенем-резистентни Псеудомонас. Користи се у другој линији лечења болничких инфекција (пнеумонија, перитонитиса, компликованих уринарних инфекција), обично изазваних мултирезистентним грам-негативним бактеријама,

Цефалоспорини 4. генерације. Последњих година синте-тисан је цефалоспорин **цефепим** који има још шири спектар у грам-негативној области од цефалоспорина 3. генерације, а по свом ефекту на грам-позитивне бактерије се приближава цефалоспоринима I генерације.

Посебно добро делује на P. aeruginosa и S. aureus, па се користи за тешке интрахоспиталне инфекције резистентним бактеријама (пнеумонија, сепса, менингитис, остеомијелитис). Продире кроз хемато-енцефалну баријеру у истој мери као цефалоспорини 3. генерације. Треба избегавати примену цефепима код пацијената са тешком инсуфицијенцијом бубрега, јер се онда може јавити енцефалопатија.

Цефалоспорини 5. генерације. За сада постоји само један представник ове групе – **цефтаролин**. Поред тога што делује на грам-негативне ентеробактерије (осим на Псеудомонас) и стрептококе као цефалоспорини треће генерације, цефтаролин има одличан ефекат на метицилин резистентан златни стафилокок и на ентерококе (E. fecalis). То га чини антибиотком избора за компликоване инфекције коже и поткожног ткива и за тешке пнеумоније које су започеле ван болнице. Цефтаролин се примењује као интравенска инфузија, и излучује се највећим делом као неизмењен лек у урину.

Цефалоспорини 6. генерације. У овој генерацији цефалоспорина се такође налази само један лек, **цефидерокол**. Цефидерокол је сидерофорни (везује за себе гвожђе) цефалоспорин који је отпоран на све врсте бета лактамаза, укључујући метало-бета лактамазе, па се користи за лечење тешких системских инфекција (пнеумоније, компликоване уринарне инфекције, сепсе) најрезистентнијим грам-негативним бактеријама, Acinetobacter-ом, Klebsiella-ом и Pseudomonas-ом.

Табела 32. Дневне дозе неких цефалоспорина (прорачунате за здравог, младог човека тешког 70kg).

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Цефазолин		1- 1,5 g/6 часова i.v., i.m.
Цефалексин	1 g/6 часова	
Цефуроксим		1,5 g/8 часова i.v., i.m.
Цефотаксим		2 g/12 часова i.v., i.m.
Цефтриаксон		2 g/24 часа i.v., i.m.
Цефтазидим		1 g/8 часова i.v., i.m.
Цефепим		2 g/12 часова i.v., i.m.

<u>Нежељена дејства цефалоспорина.</u> Најчешће нежељено дејство цефалоспорина јесте алергија. Утврђено је да 8 - 20% болесника алергичних на пеницилине показује исте алергијске манифестације

после примене цефалоспорина. То је довољан разлог да код болесника алергичних на пеницилине избегавамо примену цефалоспорина. Нешто ређе цефалоспорини 2. и 3. генерације показују нефротоксично дејство. Зато треба избе-гавати њихову примену заједно са аминогликозидима.

Неки од цефалоспорина, који у свом молекулу имају и прстен од 4 азотова атома (моксалактам, цефоперазон), имају специфична нежељена дејства. Ометају синтезу фактора коа-гулације у јетри, па могу довести до крвављења. Осим тога, на метаболизам алкохола делују слично дисулфираму: инхибирају алдехидну-дехидрогеназу и изазивају непријатне вазомоторне симптоме. Зато се болесници морају упозорити да за време терапије не узимају алкохол.

Цефалоспорини такође чешће од осталих антибиотика могу изазвати леукопенију, тромбоцитопенију или хемолитичку анемију, на имунолошкој основи.

Остали бета-лактамски антибиотици. У последње вре-ме су синтетисани антибиотици који имају бета-лактамски прстен, али не спадају ни у пеницилине ни у цефалоспорине.

Карбапенеми. За разлику од цефалоспорина и пеници-лина, карбапенеми (имипенем, меропенем, ертапенем и дори-пенем) у својој молекули поред бета лактамског прстена имају још један циклус сачињен само од С-атома (отуда карба- у називу). Карбапенеми су отпорни на већину бета-лактамаза. Делују на већину грам-позитивних (меропенем слабије од имипенема) и грам-негативних (меропенем јаче од имипенема) бактерија укључујући и Псеудомонас и неке сојеве метицилин-резистентних стафилокока. Такође су врло делотворни против анаеробних неспорулишућих бактерија укључујући Bacteroides fragilis. Међутим, карбапенеми слабо или нимало не делују на Ентерококе и Ацинетобактер. Имипенем се примењује само парентерално и то у комбинацији са циластатином, супстанцом која инхибира бубрежне ензиме дипептидазе (оне иначе разгра-ђују имипенем). Циластатин обезбеђује високе концентрације активног лека у урину. Најчешће нежељене реакције су мука и повраћање, а код 1% болесника се јављају конвулзије. Доза ими-пенема је 500 mg/6 часова i. v. За разлику од имипенема, меропенем није осетљив на дејство дипептидаза, па се примењује сам, без циластатина. Доза меропенема је 0.5-1 g/8 часова i.v. Нежељена дејства су: мука и повраћање, оспа, тромбоцитопенија и поремећаји функције јетре. Пошто меропенем не изазива конвулзије, он је карбипенем избора за лечење бактеријских инфекција централног нервног система.

Пошто су меропенем и имипенем били широко коришћени у болницама,

дошло је до развоја карбапенем-резистентних сојева који су данас узрочници значајног процента болничких инфекција. У циљу превладавања тог проблема, створене су комбинације карбапенема са инхибиторима бета-лактамаза: **имипенем са циластатином и релебактамом** и **меропенем са ваборбактамом**. Ови антибиотици су се показали успешним у лечењу болничких пнеумонија изазваних мултирезистентним грам-негативним бактеријама.

Ертапенем се од меропенема и имипенема разликује по споријој елиминацији, што омогућава дозирање једном дневно. Спектар деловања је сличан као код осталих карбипенема, али уопште не делује на Псеудомонас и Ацинетобактер. Користи се код лакших инфекција у трбуху и малој карлици које су настале ван болнице.

Монобактами. Монобактами у свом молекулу такође имају бета-лактамски прстен, али осим њега немају никакав други циклус (отуда назив моно). Главни представник монобак-тама је ***азтреонам***. Резистентан је на бета-лактамазе грам-негативних бактерија. Не делује на грам-позитивне и анаеробне бактерије, али је врло активан против скоро свих ентеробактерија, укључујући Acinetobacter. Примењује се само парентерално, у лечењу тешких инфекција грам-негативним бактеријама (сепса, перитонитис, интраперитонеални апсцеси и др). Доза азтреонама је 2 g/6 часова i.v. или i.m.

Интересантно је да не постоји укрштена алергија између монобактама и осталих бета-лактамских антибиотика. То значи да се у случају алергије на пеницилине или цефалоспорине азтреонам може дати без опасности.

Резистенција бактерија на бета-лактамске антибиотике

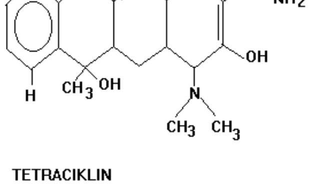
Постоји више механизама којим бактеријске ћелије поста-ју отпорне на деловање бета-лактамских антибиотика: (1) сма-њено продирање антибиотика кроз ***порине***, отворе на спољаш-њој липидној мембрани грам-негативних бактерија; (2) појача-но избацивање антибиотика из периплазме помоћу транспорт-них система у спољашњој липидној мембрани грам-негативних бактерија; (3) измена протеина који везују пеницилине у ћелиј-ском зиду бактерија, тако да се њихов афинитет за бета-лактам-ске антибиотике смањује; (4) стварање специфичних ензима, тзв. бета-лактамаза, који разграђују бета-лактамски прстен ових антибиотика. Свакако најзначајнији механизам резистенције је стварање бета-лактамаза. Њих има више од 100 врста, које су или врло специфичне (тако да разграђују само пеницилине или само цефалоспорине или само

неке друге бета-лактамске анти-биотике) или имају широк спектар, тако да разграђују готово све бета-лактамске антибиотике. Бета лактамазе се деле на четири групе: **A, B, C и D**. В групу бета-лактамаза чине такозване метало-бета лактамазе, на које је отпоран само један пар бета-лактамских антибиотика (цефидерокол и азтреонам). Проблем у лечењу су и бактерије које производе бета лактамазе из групе D (OXA-48, OXA-23), на које делују само цефтазидим-авибактам, цефидерокол и азтреонам.

Резистенција бактерија на бета-лактамске антибиотике се може спречити добрим избором антибиотика и његовом приме-ном у довољним дозама. Такође, примена комбинације бета-лактамских антибиотика са аминогликозидима смањује могућ-ност настанка резистенције. Веома је важно специфичним тестовима утврдити присуство бета-лактамаза са проширеним спектром дејства; у таквим случајевима треба применити адекватне антибиотике у максималним дозама од почетка лечења.

ТЕТРАЦИКЛИНИ

Тетрациклини инхибирају синтезу протеина везујући се за 30S подјединицу рибозома у бактеријској ћелији. Они су бакте-риостатици. Врло су делотворни против златног стафилокока, пнеумокока и гонокока, али нису ефикасни против стрептокока групе B и D. Од грам-негативних бацила на тетрациклине су осетљиви H. Influenzae, Campylobacter, Brucella, V. cholerae, Yersinia pestis, Francisella tularensis, Yersinia enterocolitica и H. dycrei. Тетрациклини супримирају раст Actinomyces-a, рике-ција, хламидија, микоплазми и већине спирохета. Данас се нај-више користе за лечење рикецијалних инфекција (пегави ти-фус, Q-грозница и др), инфекција гениталних органа хлами-дијама и за лечење пнеумонија узрокованих микоплазмама. Такође, корисни су за лечење тежих облика акни јер инхиби-рају раст Propionbacterium acnes за кога се сматра да мења кон-зистенцију лоја и доводи до зачепљења отвора лојних жлезда.



TETRACIKLIN

Тетрациклини се међусобно значајно разликују само по фармакокинетским карактеристикама. На једној страни су хлортетрациклин, окситетрациклин, демеклоциклин и метацик-лин који се слабије апсорбују из дигестивног тракта (од 30% до 80% оралне дозе) и излучују се већим делом преко бубрега. На другој страни су ***миноциклин и доксициклин*** који се апсорбују у потпуности из дигестивног тракта (100% и 95% оралне дозе), а преко бубрега се излучују мало (миноциклин) или нимало (доксициклин). Апсорпцију тетрациклина ометају алуминијум хидроксид, калцијум, магнезијум, соли гвожђа и бизмут субса-лицилат јер се тетрациклини хелирају са дво- и тро-валентним катјонима. Сви тетрациклини добро продиру у сва ткива и теле-сне течности. Сви се барем делом излучују преко жучи подле-жући ентерохепатичкој циркулацији. Ово последње посебно важи за доксициклин, чији је полуживот најдужи. Миноциклин се од осталих тетрациклина издваја по доброј активности против мултирезистентног болничког патогена Ацинетобактера, па је он данас једини антибиотик који се може користити оралним путем у лечењу инфекција том бактеријом.

Табела 33. Дневне дозе тетрациклина код одрасле особе.

ЛЕК	ОРАЛНА ДОЗА	ПАРЕНТЕРАЛНА ДОЗА
Тетрациклин	250- 500 mg/6 часова	500 mg/12 часова i.v.
Доксициклин	100 mg/24 часова	200 mg/24 часова i.v.

Нежељена дејства тетрациклина произилазе делом из њихових директних дејстава на хумане ћелије, а делом из њи-ховог широког антибактеријског спектра. Изазивају иритацију желудачне слузокоже и дијареју услед прерастања резистентне микробне флоре у колону. Доводе до фотосензибилизације, а ретко и до токсичних ефеката на јетри и бубрезима. Не смеју се примењивати код трудница и деце млађе од 8 година јер се депонују у зубима и костима. Зуби добијају жућкасто-браон боју, а глеђ им је слабије развијена. Минерализација костију се ремети па су оне мање отпорне на механички стрес.

Врло специфично нежељено дејство има миноциклин, који изазива локализовану или дифузну хиперпигментацију коже или слузокоже на местима која су изложена сунцу. Ова хиперпигментација се повлачи после прекида примене лека, али се поново јавља на истом месту ако пацијент опет узме миноциклин. Таква кожна промена се још назива «фиксна оспа».

У пракси је посебно важно знати да тетрациклини могу да смање

заштитни ефекат оралних контрацептива, и да је могућ настанак зачећа и поред редовног узимања контрацептива. Са том чињеницом треба упознати пацијенткиње, како би могле да прилагоде своје сексуалне активности или користе додатне облике контрацепције.

Однедавно је у клиничкој употреби и полусинтетски дериват миноциклина, **тигециклин**. Тигециклин се примењује само интравенски, због слабе апсорпције после оралне при-мене. Делује на велики број грам-позитивних, грам-негативних и анаеробних бактерија, *изузев на протеус и псеудомонас*. На тигециклин ређе настаје резистенција него на остале тетра-циклине, па је овај антибиотик нашао место у лечењу полими-кробних абдоминалних инфекција, као и инфекција коже. Пошто се излучује само преко жучи, његова доза се не мора смањивати код пацијената са инсуфицијенцијом бубрега. Као и остали тетрациклини, изазива мучнину и повраћање после дуже примене.

Нови тетрациклин за парентералну употребу је **еравациклин**, који је одобрен за лечење компликованих интраабдоминалних инфекција. Делује на многе грам-позитивне бактерије, грам-негативне бактерије и анаеробне бактерије, али није активан против Pseudomonas aeruginosa и Burkholderia cenocepacia-е.

ЕРИТРОМИЦИН, АЗИТРОМИЦИН И КЛАРИТРОМИЦИН

Еритромицин је један од макролидних антибиотика (има велики лактонски прстен везан за један или више деокси-ше-ћера). У мањим дозама делује бактериостатски, а у већим бактерицидно. Реверзибилно се везује за 50S подјединицу рибозома и тако спречава синтезу бактеријских протеина.

Инхибира раст и размножавање пиогеног стрептокока, пнеумокока, осетљивих стафилокока, Cl. perfringens-a, Coryne-bacterium diphteriae, Listeria monocytogenes. На грам-негативне бациле углавном не делује, изузев на H. influenzae. Одлично делује на гонокок, а умерено на Borrelia-у, B. pertussis, P. multocida-у, B. fragilis, Campylobacter jejuni, M. scrofulaceum и M. kansasii. Посебно је важно добро дејство еритромицина на микоплазме, хламидије и Legionella pneumophila -у.

Примењује се орално и парентерално, зависно од тежине инфекције. Излучује се у активном облику у жучи где постиже високе концентрације. Недовољно продире кроз крвно-мож-дану баријеру, па се не може користити за лечење инфекција централног нервног система.

Еритромицин је лек избора за обољења проузрокована микоплазмама,

хламидијама и за легионарску болест. Даје се болесницима алергичним на пеницилин који пате од пнеу-мококне или стрептококне инфекције. Такође, врло је ефикасан у отклањању дифтеричног бацила из фаринкса клицоноша.

Орална доза еритромицина је 250-500 mg сваких 6 часова код здраве, одрасле особе.

Нежељена дејства. Еритромицин естолат може понекад да изазове холестатски хепатитис бенигног тока. Код примене свих препарата еритромицина, често се јављају бол у епига-стријуму, трбушни грчеви и дијареја. Посебно га тешко подно-се деца, која после оралне примене еритромицина обично по-враћају. У основи ових нежељених дејстава се налази актива-ција рецептора за мотилин, до које доводи еритромицин.

Новији макролидни антибиотици. После еритромицина синтетисан је велики број макролидних антибиотика од којих се неки данас користе у пракси: ***рокситромицин, кларитро-мицин, азитромицин и мидекамицин***. Ови лекови се дуже задржавају у организму, па се могу примењивати само једном или два пута дневно. Боље се подносе од еритромицина, јер изазивају гастроинтестиналне тегобе у мањој мери. Азитромицин се посебно дуго задржава у организму, па је често довољно примењивати га само три дана, у једној дневној дози. Спектар антибактеријског дејства новијих макролидних антибиотика је сличан спектру дејства еритромицина.

Фидаксомицин је макролид који се после оралне примене уопште не апсорбује из гастроинтестиналног тракта. Показао је одличну активност против проузроковача псеудомембранозног колитиса, бактерије Clostridium difficile. Користи се оралним путем искључиво за лечење рецидивантних дијареја проузрокованих Clostridium-ом difficile, које више не реагују на метронидазол или ванкомицин.

Еритромицин највише, а остали макролиди у мањој мери, **инхибира метаболизам** других лекова на цитохрому П450. Зато пре прописивања неког од макролида треба добро прове-рити потенцијалне интеракције са лековима које пацијент већ узима или ће узимати током примене макролида. Други проблем код примене свих макролида је њихова склоност да продуже QT-интервал у EKG-у, што предиспонира пацијента за настанак озбиљних коморских аритмија, посебно ако он или она истовремено узимају друге лекове са истим нежељеним дејством (неке антиаритмике, антипсихотике, антидепресиве, антибиотике из групе хинолона, итд.).

КЕТОЛИДИ

Кетолиди су антибиотици сродни макролидима, који се добијају синтезом из еритромицина. До сада је у употребу ушао само један кетолид, ***телитромицин***. Телитромицин делује тако што инхибира стварање 50S и 30S подјединица рибозома, као и синтезу протеина на подјединици 50S. Његов спектар деј-ства обухвата: стафилокок који није резистентан на метицилин, многе врсте стрептокока, хемофилус инфлуенце, легионелу, моракселу катаралис и неке врсте хламидија. Телитромицин ни најмање не делује на ентеробактерије, псеудомонас и ацине-тобактер.

Телитромицин се користи за лечење благе и умерене ванболничке пнеумоније, егзацербације хроничног бронхитиса, акутног синуситиса и тонзило-фарингитиса који не реагују на еритромицин. Примењује се оралним путем, једном дневно.

Овај антибиотик има доста нежељених дејстава. Може изазвати аритмије на срцу јер продужава QT-интервал, погор-шава миастенију гравис, делује хепатотоксично, омета процес акомодације у оку и инхибира CYP3A4, због чега ступа у бројне интеракције са другим лековима.

КЛИНДАМИЦИН И ЛИНКОМИЦИН

Клиндамицин и линкомицин спадају у групу линкозамид-них антибиотика. Клиндамицин се боље апсорбује из дигестив-ног тракта, има већу ефикасност и мање нежељених дејстава од линкомицина. Зато је линкомицин постао опсолетан (застарео) лек, који се више не користи у пракси.

Они делују на исти начин као ертромицин (везивањем за 50S подјединицу бактеријског рибозома и инхибицијом син-тезе протеина), против пнеумокока, пиогеног стрептокока, S. viridans-a и стафилокока. Изразито су активни против Bacteroi-des fragilis-a и других анаеробних бактерија. Инхибирају раст Actinomyces israelii, Nocardia asteroides и Toxoplasma gondii.

Клиндамицин се примењује и орално и парентерално. Дневна доза клиндамицина за одраслог човека је 150-300 mg/6 часова орално, а 300-600 mg/12 часова i.v. или i.m. Продире у све телесне просторе, сем у централни нервни систем. Посебно добро продире у коштано ткиво и зидове апсцеса.

Највише се употребљава за инфекције анаеробним бак-теријама у абдомену и малој карлици и за лечење апсцеса плу-ћа. Одличне

ефекте клиндамицин је показао у лечењу перио-донталних инфекција и фарингеалних инфекција. Комбинација клиндамицина са неким од аминогликозида се показала оправ-даном кад год се сумња на мешовиту инфекцију и анаеробима и грам-негативним бактеријама. Пошто добро делује на стафи-лококе и постиже високу концентрацију у коштаном ткиву, клиндамицин се много користи у терапији стафилококних остеомијелитиса и артритиса.

Посебан проблем код примене клиндамицина је резистенција стафилокока, која може бити урођена и стечена. Стафилококе резитентне на метицилин (МРСА) не треба лечити клиндамицином, јер су оне углавном урођено резистентне на тај лек. Код урођене резистенције сојеви су обично истовремено резистентни и на клиндамицин и на макролидне антибиотике. Ако се пре почетка антибиотске терапије изолује стафилокок, клиндамицин треба применити само ако изоловани сој није резистентан на макролиде, и ако не показује стечену (индуцибилну) резистенцију услед присуства еритромицина, што се проверава тзв. „D-тестом".

Нежељена дејства. У 1-10% болесника клиндамицин може да изазове псеудомембранозни колитис који је у неким случајевима леталан. Узрок колитиса је размножавање у лумену колона Клостридијума дифициле који је резистентан на клиндамицин. Зато чим се појави дијареја, треба прекинути са применом клиндамицина, а затим дати болеснику ***орално*** ванкомицин или метронидазол.

СПЕКТИНОМИЦИН

По хемијској грађи то је аминоциклитол. Он инхибира синтезу протеина код грам-негативних бактерија јер се везује за 30S подјединицу рибозома. Делује бактериостатски.

Примењује се само парентерално јер се слабо ресорбује из дигестивног тракта. Највећим делом (75%) се елиминише ури-ном, неизмењен. Цело лечење спектиномицином се спроводи само једном i.m. ињекцијом од 2 g.

Једина индикација за примену спектиномицина је неком-пликована гонореја, али га данас и у тој употреби све више потискује цефтриаксон. Понекад изазива несаницу, грозницу, мучнину и уртикарију.

ХЛОРАМФЕНИКОЛ

Хлорамфеникол спречава синтезу протеина у бактеријској ћелији тако што се реверзибилно везује за 50S подјединицу ри-бозома. Делује бактериостатски.

Хлорамфеникол има изразито широк спектар дејства. Де-лује на скоро све грам-негативне аеробне бактерије (али слабо на Псеудомонас), на анаеробе, на грам-позитивне аеробне бак-терије (али слабо на златни стафилокок), на рикеције и мико-плазме. Не треба га давати код инфекција хламидијама, јер чак потпомаже њихов раст!

Примењује се интравенски и орално (некада се при-мењивао и интрамускуларно). Дистрибуира се у свим ткивима, тако да постиже у централном нервном систему око 70% кон-центрације у крви. У јетри се инактивира везивањем са глукуронском киселином, и у том облику се излучује преко бу-брега. Интересантно је да хлорамфеникол постиже више кон-центрације у крви после оралне примене, него после интра-мускуларне примене!

Употребу хлорамфеникола због велике токсичности треба ограничити на инфекције које се не могу поуздано излечити другим антибиотицима. То су: абдоминални тифус; менингитис изазван Х. инфлуензае резистентним на ампицилин; менинги-тис изазван менингококом или стрептококом резистентним на пеницилин; апсцес мозга; тешке анаеробне инфекције; инфек-ције рикецијама када не можемо применити тетрациклине. Дневна доза хлорамфеникола код одрасле особе је 500 mg/6 часова, орално или интравенски.

Нежељена дејства. Код неколико процената болесника који примају хлорамфеникол долази до појаве дозно-зависне анемије, која је на срећу реверзибилна после прекида примене лека. Међутим, код малог броја болесника (1 на 30.000), хлорамфеникол изазива идиосинкратску реакцију која доводи до оштећења свих лоза коштане сржи. Резултат је аплазија кош-тане сржи са панцитопенијом. Учесталост панцитопеније није повезана са дозом лека, али је већа код болесника који вишекратно примају хлорамфеникол.

Уколико се хлорамфеникол примени код новорођенчета у великим дозама, долази до појаве "***синдрома сиве бебе***". Болест почиње око 4. дана од почетка примене лека. Јављају се по-враћање, тахипнеја, метеоризам, цијаноза и ретке зелене сто-лице. После 24 часа новорођенче постаје млитаво, телесна тем-пература му пада и настаје ацидоза. У око 40% малих боле-сника долази до смртног исхода. Узрок овог синдрома је незре-лост

метаболичких и екскреционих механизама новорођенчета, што доводи до нагомилавања хлорамфеникола. У случају преке потребе, хлорамфеникол се може применити и код новорођен-чади, али само у малим дозама и уз стално праћење концен-трације лека у крви.

АМИНОГЛИКОЗИДИ

Аминогликозиди су бактерицидни антибиотици. Инхи-бирају синтезу протеина у бактеријској ћелији тако што ометају везивање mRNK за рибозоме. Најчешће се употребљавају: гентамицин, амикацин, стрептомицин, тобрамицин, канамицин, нетилмицин и неомицин.

Превасходно делују на аеробне грам-негативне бациле. Од грам-позитивних бактерија на њих су изразитије осетљиви само Staphylococcus aureus и epidermidis. На анаеробне бактерије не делују.

Примењују се само парентерално јер се не апсорбују из дигестивног тракта. Не пролазе кроз хематоенцефалну барије-ру. Излучују се већином неизмењени преко бубрега.

Аминогликозидни антибиотици се пре свега користе за лечење инфекција грам-негативним бактеријама (инфекције уринарног тракта, абдоминалне инфекције). ***Стрептомицин*** се данас употребљава само за лечење туберкулозе и болести изазваних врстом пастерела (туларемија, куга). ***Неомицин*** се због високе токсичности користи само локално (у виду масти) и орално за преоперативну припрему колона. ***Гентамицин*** се излучује скоро неизмењен у урину, због чега је погодан за терапију уринарних инфекција. ***Амикацин и тобрамицин*** се чувају за инфекције бактеријама резистентним на друге аминогликозиде (нпр. псеудомонас) јер су отпорнији на ензиме који чине основу бактеријске резистенције према овој групи антибиотика. Најновији лек из групе аминогликозида је ***плазомицин***, одобрен за лечење компликованих уринарних инфекција изазваних ентеробактеријама које стварају бета лактамазе из група А, C и D. Сви аминогликозиди делују синергистички са бета-лактамским антибиотицима.

Дневне дозе неких аминогликозида за одраслу особу су: амикацина 15 mg/kg i.m., i.v.; гентамицина 3 mg/kg i.m., i.v.; стрептомицина 14-28 mg/kg i.m.; неомицина 1 g/6 часова орално, за преоперативну припрему колона. Аминогликозиде треба примењивати у што мање дневних доза (најбоље у једној или две), јер је тада њихов ефекат на проузроковаче инфекције максималан. Разлог за то је постојање ***пост-антибиотског ефекта***, тј. чињенице да ефекат антибиотика на бактерије постоји и после опадања

концентрације лека у крви до немер-љивог нивоа (услед стимулације гранулоцита). Такође је ток-сичност аминогликозида мања, ако се примењују у мање дневних доза (јер токсични ефекти зависе не ***од висине*** концен-трације у крви, већ ***од дужине присуства*** концентрација лека у крви које имају потенцијал да оштете ткива и органе болесника).

Нежељена дејства аминогликозида су дозно-зависна. На-гомилавају се у пери- и ендо-лимфи унутрашњег ува и вести-буларног апарата доводећи до прогресивне деструкције вести-буларних и кохлеарних сензорних ћелија. Болесници у почетку осећају тинитус, мучнину и повраћају, а затим долази до губитка перцепције тонова високе фреквенције, вртоглавице и атаксије.

Поред ***ототоксичности*** аминогликозиди поседују и ***нефротоксична*** својства јер оштећују ћелије проксималних тубула. Ово оштећење тубула је најчешће реверзибилно. Тобра-мицин је мање нефротоксичан од осталих аминогликозида.

Од посебног значаја за анестезиологију је својство амино-гликозида да делују као неуромишићни блокатори. Уколико се примене непосредно пре опште анестезије могу да потенцирају дејство неуромишићних блокатора и доведу до продужене мишићне парализе и апнеје. У таквим случајевима треба применити препарат калцијума интравенски.

СУЛФОНАМИДИ

Сулфонамиди нису антибиотици у ужем смислу те речи (не стварају их микроорганизми, већ се добијају синтетским пу-тем), али су овде описани због њихове незаобилазне улоге у ле-чењу бактеријских инфекција. Они су компетитивни антаго-нисти парааминобензојеве киселине, тако да спречавају синтезу фолне киселине у бактеријској ћелији. Пошто хумане ћелије користе егзогену фолну киселину, на њих сулфонамиди не де-лују.

Сулфонамиди инхибирају раст пиогеног стрептокока, пнеумокока, хемофилуса инфлуенце, H. Dycrei, Nocardia-e, Actinomyces-a и хламидија. Понашају се као бактериостатици.

Сулфонамиди се међусобно разликују по фармакокинет-ским карактеристикама према којима су сврстани у 4 групе. Прву групу чине сулфонамиди који се ***брзо апсорбују и брзо излучују***, као што су сулфисоксазол, сулфадиазин, сулфадими-дин и сулфаметоксазол. Другу групу чине лекови који се врло ***слабо апсорбују*** из дигестивног тракта, тако да се користе за терапију обољења самог дигестивног тубуса. Најпознатији прдставник ове групе је сулфасалазин. Сулфонамиди ***за***

локал-ну примену (сулфацетамид, мафенид, сребро-сулфадиазин) чине трећу групу, док у четврту спадају лекови који се ***брзо апсорбују а споро излучују*** (сулфадоксин, сулфадиметоксин, сулфаметоксипиридазин и сулфаметоксидиазин). Сулфонамиди из прве и четврте групе (сем сулфисоксазола) добро продиру у сва ткива и телесне течности, укључујући и централни нервни систем. Највећим делом се ацетилирају у јетри и излучују се урином.

Некомпликоване уринарне инфекције (најчешће проузро-коване са E. coli) добро реагују на сулфонамиде (сулфисоксазол и сулфаметоксазол). Такође, могу се употребљавати за профи-лаксу рецидива реуматске грознице (сулфадиазин) као алтерна-тива код болесника који су алергични на пеницилин. Употребу сулфонамида у лечењу пиогених инфекција озбиљно огранича-ва својство гноја да их инактивира услед високе концентрације аминокиселина и пуринских база. За лечење опекотина користе се локално мафенид или сребро-сулфадиазин, у виду крема.

Дневне дозе неких сулфонамида код одрасле особе су: сулфадиазина 1 g/6 часова орално, сулфисоксазола 1 g/6 часова орално, сулфадоксина 500 mg/24 часа орално и сулфасалазина 1 g/6 часова орално. Једино се сулфадиазин данас користи парен-терално (интравенски); таква примена је компликована, јер се због слабе растворљивости лек мора растворити у великој запремини 5% глукозе и дати у врло спорој интравенској инфузији.

Нежељени ефекти сулфонамида су озбиљни и бројни, та-ко да су они контраиндиковани код деце млађе од 12 година, при крају трудноће и током лактације. Сулфонамиди изазивају доста промена на кожи: фотосензибилизацију, ексфолијативни дерматитис и Стивенс-Џонсонов синдром (еритема мултифор-ме удружен са улцерацијама на мукозама). Проблеме представ-љају још хематолошка нежељена дејства (агранулоцитоза, анемија) и нефротоксичност због кристализације лека у лумену тубула (то се може једноставно спречити узимањем довољно течности и алкалинизацијом урина).

Посебно место у терапији има комбинација триметоприма и сулфаметоксазола (Бактрим®) која се може примењивати орално и парентерално (најчешће у једној таблети има 400 mg сулфаметоксазола и 80 mg триметоприма, однос 1:5). Триметоприм и сулфаметоксазол делују синергистички јер секвенцијално блокирају синтезу фолне киселине. Док сулфаметоксазол инхибира дихидроптероат-синтазу, триметоприм се везује за дихидрофолат-редуктазу. Ова комбинација представља лек избора за: некомпликоване инфекције уринарног тракта, акутни и хронични простатитис, пнеумоније изазване са пнеумоцистом, трбушни тифус који

не реагује на хлорамфеникол и ампицилин и за шигелозе. Такође, Бактрим се може применити за лечење респираторних инфекција и за лечење болничких инфекција код тешких болесника са мултирезистентном бактеријом Stenotrophomonas Maltophyllia. Уобичајена доза Бактрима за одрасле је 2 таблете на 12 часова. Постоји и парентерална форма Бактрима, која се може давати интравенски, у истој дози као и оралним путем.

Бактрим® је контраиндикован у трудноћи и у лактацији.

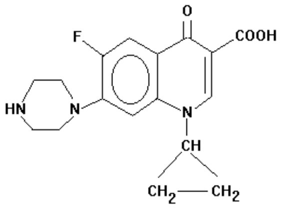
Као и сулфонамиди, триметоприм одлично продире у сва ткива, укључујући и мождано. Највећи део унетог лека се ели-минише неизмењен у урину.

Нежељена дејства триметоприма обухватају тромбоцито-пенију, леукопенију и мегалобластну анемију због ометања метаболизма фолне киселине у коштаној сржи. Ови неповољни ефекти се могу ублажити применом фолинске киселине.

ХИНОЛОНИ

Хинолони су синтетски антимикробни лекови са јако широким спектром дејства и могућношћу оралне примене. Они инхибирају ДНК гиразу, ензим који је неопходан за "супер-намотавање" бактеријске ДНК, тј. за формирање бактеријског хромозома. У терапијским концентрацијама делују бактерицидно.

CIPROFLOKSACIN



Хинолони се обично деле на нефлуориране (зову их још и хинолони 1. генерације), који постижу довољну концентрацију за елиминацију бактерија само у уринарном тракту, и флуори-ране (или хинолони 2. генерације), који постижу терапијске концентрације у већини ткива. Нефлуорирани хинолони (пи-пемидинска киселина, налидиксна киселина) су се користили само као уроантисептици, док флуорирани хинолони (ципрофлоксацин, олфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин) могу да се употребљавају у лечењу инфекција већине ткива и органа. Иако је

флуориран, норфлоксацин ипак не постиже довољне концентрације у другим ткивима, па се користи као и хинолони 1. генерације, за лечење уринарних инфекција. Примена нефлуорираних хинолона у пракси је престала, због чињенице да су се користили за благе инфекције, при чему су могли изазвати потенцијално тешка нежељена дејства: упалу тетива са евентуалном руптуром, неуропатију, депресију, поремећаје укуса и мириса. Још увек се као уроантисептик из ове групе користи само норфлоксацин.

Хинолони одлично делују на E. coli, Salmonellae, Shigellae, Enterobacter, Campylobacter и Neisseria-e. Нешто слабије делују на псеудомонас, ентерокок и пнеумокок. Стафилокок рези-стентан на метицилин добро реагује на ципрофлоксацин, као и хламидије, микоплазме, бруцеле, легионеле и микобактерије. Међутим, сви хинолони изузев моксифлоксацина врло слабо делују на анаеробне бактерије, тако да ако се сумња на мешовиту инфекцију анаеробним и аеробним бактеријама, уз хинолоне треба применити још и антибиотик делотворан против анаероба (клиндамицин, метронидазол).

Добро се апсорбују из дигестивног тракта, продиру у сва ткива (али само флуорирани се налазе у довољним концен-трацијама) и добрим делом се излучују неизмењени у урину.

Ципрофлоксацин и норфлоксацин врло повољно делују на уринарне инфекције и простатитисе. Инфекције меких ткива и костију такође добро реагују на ове лекове. Ципрофлоксацин је сада лек избора за дијареје изазване инвазивним бактеријама (кампилобактер јејуни, јерсинија ентероколитика). Доза ципро-флоксацина је 500 mg/12 часова орално, а 100-200 mg/12 часова у виду интравенске инфузије; доза норфлоксацина је 400 mg/12 часова орално.

У последњој деценији ушли су у употребу моксифлок-сацин и левофлоксацин, који постижу знатно више концен-трације у респираторним путевима од осталих флуорохи-нолона. Због тога су и ефикаснији од осталих у лечењу респи-раторних инфекција, па их називају «респираторним хино-лонима».

Нежељена дејства. Флурохинолони се релативно добро подносе. Ретко се јављају мучнина и лака главобоља, а понекад фотосензибилизација и кожна оспа. Поседују и специфично нежељено дејство на тетиве великих мишића екстремитета, по-себно на Ахилову тетиву, коју чине мање отпорном на стрес. Ако пацијенти не пазе, па се изложе физичком напору, услед снажних контракција мишића може доћи до ***руптуре*** ових тетива. Зато обавезно треба упозорити пацијенте којима се про-пишу флуорохинолони да избегавају физички напор за време узимања ових

лекова и пар недеља потом. Флуорохинолоне такође не треба давати особама са анеуризмом аорте или других артерија, јер они доводе до преградње везивног ткива у зиду крвних судова, слабљења зида и понекада руптуре.

Посебан проблем представља склоност флуорохинолона да продужавају QT-интервал и делују проаритмогено. Њихову примену треба избегавати код особа са обољењима миокарда, посебно у комбинацији са другим проаритмогеним лековима (нпр. са амјодароном).

Контраиндиковани су код трудница, у лактацији и код де-це млађе од 17 година јер ремете нормалан раст зглобних хрскавица. Такође их не треба давати болесницима са оболе-њима ЦНС-а јер могу изазвати конвулзије. Код старих особа могу проузроковати конфузно стање. Понекада изазивају неуропатију, депресивност и поремећај чула укуса и мириса.

На жалост, резистенција на флуорохинолоне се брзо ства-ра, чак и у току терапије, посебно ако је узрочник Псеудомонас. Постоји укрштена резистенција међу члановима ове групе лекова.

ПОЛИМИКСИН Б И КОЛИСТИН (ПОЛИМИКСИН Е)

Полимиксини су пептиди по хемијској структури. Делују само на грам-негативне бактерије: Enterobacter, E. Coli, Klebsiella, Salmonella, Pasteurella, Bordetella, Shigella, Acinetobacter и Pseudomonas aeruginosa. Интересантно је да нису активни против Proteus врсте. Пошто се понашају као детерџенти, они повећавају пропустљивост бактеријских мембрана и тако доводе до лизе ћелија. Делују само против грам-негативних бактерија јер једино оне имају спољашњу липидну мембрану око ћелијског зида.

Код нас се користи колистин (колистиметат) у виду препарата за интравенску инфузију, пре свега у болничким условима за лечење системских инфекција резистентним сојевима Acinetobacter-а, Klebsiella-е и Pseudomonas aeruginosa. Колистин се дистрибуира углавном у екстраћелијском простору, и слабо продире у централни нервни систем. Уколико је неопходно лечење инфекција централног нервног система, колистин се мора применити интратекално. Преко 80% унете дозе колистина се елиминише преко бубрега, у неизмењеном облику. Примењује се у три дозе дневно, због кратког времена полуелиминације.

Колистин је изразито нефротоксичан и неуротоксичан (у централном и периферном нервном систему, може довести до престанка дисања).

Полимиксини се не апсорбују из дигестивног тракта. Полимиксин Б се користи само за локално лечење инфекција коже, видљивих мукоза, ока и ува.

БАЦИТРАЦИН

Бацитрацин је полипептид који инхибише синтезу ћелиј-ског зида бактерија. Активан је против: већине грам-пози-тивних бактерија, најсерије, хемофилуса, трепонеме палидум, актиномицеса и фузобактеријиума. Користи се само локално - за инфекције коже, видљивих слузокожа и ока, јер системска примена доводи до оштећења бубрега.

Бацитрацин се често комбинује са неомицином у препаратима за локалну примену, јер неомицин делује на грам-негативне бактерије, а на грам-позитивне бактерије делује синергистички са бацитрацином. Неомицин је антибиотик из групе аминогликозида, који инхибира синтезу протеина у бактеријској ћелији. Бацитрацин се не апсорбује значајно са места примене, чак и када су кожа или слузокожа оштећене; неомицин се може значајније апсорбовати ако се дуже примењује на оштећену кожу или слузокожу, и тада може деловати ототоксично и нефротоксично.

ГЛИКОПЕПТИДНИ АНТИБИОТИЦИ

У групу гликопептидних антибиотика спадају ванкоми-цин и теикопланин. ***Ванкомицин*** је полипептидни антибиотик који инхибише синтезу ћелијског зида бактерија, али механиз-мом различитим од механизма дејства пеницилина. Делује бактерицидно на грам-позитивне бактерије и на Clostridium dif-ficile. Посебно је корисно његово дејство на стафилококе рези-стентне на остале антибиотике (нарочито на метицилин-резистентан стафилокок) и на ентерококе.

Не апсорбује се из дигестивног тракта, тако да се приме-њује орално за лечење псеудомембранозног колитиса после примене антибиотика (изазваног размножавањем Clostridium difficile; најчешће се ова компликација јавља после примене клиндамицина), а интравенски за лечење системских инфекција изазваних резистентним грам-позитивним бактеријама (пре свега стафилококом). Доза ванкомицина је 125 mg/6 часова орално, а 1 g/12 часова у виду интравенске инфузије.

Главна нежељена дејства су ототоксичност и нефроток-сичност. Приликом интравенске примене, доза ванкомицина се мора разблажити у 500 ml 5% гликозе и дати полако, у виду инфузије која траје бар 1 час. Ако се ванкомицин примени брже, долази до ослобађања вазоактивних медијатора и појаве црвенила горње половине тела (тзв. ***синдром црвеног човека***). Пошто је токсичност ванкомицина директно зависна од

његове концентрације у серуму, препоручије се праћење концентрације ванкомицина током терапије како би се на време спречила појава нежељених дејстава.

Теикопланин делује сличним механизмом као ванкоми-цин. Због спорије елиминације, може се примењивати само једном дневно. Такође, теикопланин се може примењивати *интрамускуларно*, што је погодно за амбулантну терапију. Спектар деловања му је исти као од ванкомицина. Теикопланин је мање нефротоксичан од ванкомицина, и не изазива синдром црвеног човека приликом примене. Теикопланин не продире у централни нервни систем, па се не може користити за лечење менингитиса и других инфекција централног нервног система.

МЕТРОНИДАЗОЛ

У почетку се знало само за дејство метронидазола на Tric-homonas vaginalis, E. hystolitica и G. lamblia. Касније је откри-вено да он има снажно антибактеријско дејство на све ана-еробне коке, на анаеробне грам-негативне бациле (укључујући Bacteroides) и на анаеробне спорулишуће грам-позитивне бациле. Нитро група метронидазола преузима електроне од електрон-транспортујућих протеина у ћелији и на тај начин ре-мети синтезу енергијом богатих једињења. На животињама је показано да може деловати канцерогено, али код човека то није доказано.

Може се примењивати и орално и парентерално. Метабо-лише се делом у јетри и излучује преко бубрега, бојећи урин црвено-браон.

Осим што се користи за лечење инфекција протозоама, метронидазол је нашаоприменукодтешкихабдоминалнихипелвичнихинфекцијаизазваних анаеробним бактеријама. Користан је и за лечење псеудомембранозног колитиса изазва-ног са Cl. difficile. Доза метронидазола је 500 mg/8 часова орално, а код интравенске примене се даје 1 g као ударна доза, да би се затим продужило са 500 mg/8 часова.

Нежељена дејства. Најчешћа нежељена дејства су главо-боља, мучнина, сува уста и металан укус. Понекад испољава неуротоксичне промене, како на централном нервном систему (вртоглавица, ретко конвулзије и атаксија) тако и на пери-ферним нервима (периферна неуропатија). Има својства слична дисулфираму, тако да се болесницима забрањује узимање алко-хола за време терапије. Не треба га примењивати у трудноћи, јер има тератогени потенцијал.

Метронидазол ступа у интеракцију са великом бројем лекова који се метаболишу у јетри, јер инхибира њихов метаболизам и доводи до пораста

концентрације тих лекова у крви (нпр. карбамазепин, циклоспорин, флуороурацил). Зато приликом прописивања метронидазола треба обавезно проверити могуће интеракције са лековима које пацијент већ прима (погледати у Сажетку карактеристика лека).

СТРЕПТОГРАМИНИ

Стрептограмини су антибиотици који се користе увек у комбинацији: стрептограмин А (далфопристин) + стреп-тограмин Б (квинупристин), у односу 70 : 30.

Стрептограмини инхибирају синтезу протеина у бакте-ријској ћелији и делују бактерицидно на Грам-позитивне бакте-рије: стрептококе и стафилококе, укључујући и сојеве резистентне на друге антибиотике. На Enterococcus faecium де-лују бактериостатски, док на Enterococcus faecalis уопште не делују.

Користе се за лечење инфекција изазваних стрептококом, пнеумококом, стафилококом и E. faecium-ом које не реагују на остале антибиотике.

Стрептограмини се примењују интравенски, у две или три дневне дозе. Метаболишу се у јетри и највећим делом излучују преко жучи. Инхибирају ензим CIP3A4, па могу успорити метаболизам других лекова: варфарина, диазепама, астемизола, терфенадина, циклоспорина итд.

Најчешће нежељено дејство су болови у мишићима и зглобовима током и непосредно после инфузије.

ОКСАЗОЛИДИНОНИ

Оксазолидинони су синтетски антибиотици који делују на Грам-позитивне бактерије (стрептокок, стафилокок, ентерокок, анаеробне Грам-позитивне коке, коринебактерије, Listeria monocytogenes).

Главни представник ове групе антибиотика је ***линезолид***, који делује преко инхибиције синтезе протеина у бактеријској ћелији. Примењује се орално. Користи се за лечење инфекција Грам-позитивним бактеријама које не реагују на друге анти-биотике, пре свега оне које су изазване ванкомицин-рези-стентним ентерококом и стафилококама резистентним на мети-цилин и ванкомицин.

Нови оксазолидинон је ***тедизолид***, који инхибира синтезу протеина у бактеријској ћелији. Тедизолид је активан против грам-позитивних бактерија, посебно стрептокока, стафилокока и ентерокока. За сада

је одобрен само за лечење акутних инфекција коже и њених аднекса. Примењује се и орално, и интравенски.

И линезолид и тедизолид инхибирају синтезу протеина у митохондријама човека, услед чега после дуже примене доводе до леукопеније, тромбоцитопеније, анемије, неуропатије и ретинопатије.

ДАПТОМИЦИН

Даптомицин је циклични липопептид, који се везује за мембрану бактеријске ћелије и изазива деполаризацију. Услед деполаризације инхибирана је синтеза протеина, DNK и RNK, што доводи до смрти бактерије. Даптомицин делује само на Грам-позитивне бактерије, пре свега на стафилококе и стрептококе. Зато је индикован за лечење компликованих инфекција коже и меких ткива, десностраног инфективног ендокардитиса изазваног бактеријом Staphylococcus aureus и бактеријемије која прати ова два обољења.

Примењује се у виду интравенске инфузије, једном дневно. Дистрибуира се у екстраћелијској течности, и само минимално пролази кроз хематоенцефалну баријеру. Даптомицин се не метаболише у значајној мери, и највећим делом се као неизмењен лек излучује у урину, механизмом гломеруларне филтрације.

Нажалост, даптомицин је врло токсичан лек. Често изазива болове у мишићима и пораст кретин-фосфокиназе у крви, а повремено и миозитис који може прогредирати до рабдомиолизе. Зато даптомицин не треба користити код пацијената који примају истовремено статине, јер је ризик од оштећења мишића још већи. Поред тога, може доћи до оштећења функције јетре и бубрега, анемије, продужетка протромбинског времена, а мали број болесника (тачна учесталост је непозната) може добити еозинофилну пнеумонију.

ДАЛБАВАНЦИН

Далбаванцин је липогликопептидни антибиотик активан против грам позитивних бактерија, посебно Staphylococcus aureus-а резистентног на метицилин (MRSA). Далбаванцин се везује за ћелијски зид бактерија и омета транспептидацију и трансгликозилацију, тј. спречава његово стварање. Далбаванцин се примењује у виду интравенске инфузије, и то само кроз две дозе са размаком од 7 дана. Овакав начин дозирања је

условљен спором елиминацијом тог лека (време полу-елиминације је око 15 дана). Далбаванцин се делом метаболише (није познато где, али не на цитохромима), а урином се излучују и неизмењен лек, и метабилити. За сада се користи само за лечење компликованих инфекција коже и поткожног ткива.

ТЕРАПИЈА ТУБЕРКУЛОЗЕ

Проузроковач туберкулозе, Mycobacterium tuberculosis, веома брзо стиче резистенцију на антимикробне лекове. Зато се туберкулоза лечи искључиво комбинацијом лекова, тзв. антиту-беркулотика.

Терапија се започиње комбинацијом три или четири анти-туберкулотика 1. реда. То су: изониазид, рифампицин, етам-бутол, пиразинамид и стрептомицин.

Изониазид спречава синтезу миколне киселине, есен-цијалног састојка ћелијског зида микобактерија. Користи се (у оралној дози од 15 mg/kg, три пута недељно) за лечење свих облика туберкулозе и за превенцију појаве туберкулозе код: (1) особа које живе у кући са туберкулозним болесником; (2) особа које нису вакцинисане, а туберкулинска проба је постала пози-тивна; (3) особа које су у стању имуносупресије (AIDS, сте-роидна терапија и др). Када је у питању **латентна** туберкулоза, тј. постоји инфекција без симптоматологије, индикована је при-мена само изониазида током 9 месеци. Добро се ресорбује и продире у сва ткива. Метаболише се ацетиловањем у јетри. Особе које споро ацетилирају изониазид могу развити пери-ферни неуритис; ово нежељено дејство се може спречити исто-временом применом витамина B_6 са изониазидом (10 mg/дан). Осим тога, изониазид може изазвати хемијски хепатитис.

Рифампицин блокира синтезу RNK у микобактеријама. Користи се за лечење туберкулозе у оралној дози од 600 mg, пре јела, три пута недељно. Лекар треба да упозори болесника да рифампицин боји мокраћу наранџасто-црвено! Овај лек може изазвати хепатитис и синдром сличан грипу (грозница, главо-боља, слабост). Болеснике женског пола треба упозорити да ри-фампицин блокира дејство оралних контрацептива.

Механизам дејства **етамбутола** је инхибиција синтезе арабино-галактана, такође есенцијалног састојка ћелијског зида микобактерија. Користи се за терапију туберкулозе у дози од 25 mg/kg/дан, орално. Може изазвати запаљење оптичког нерва које се прво манифестује поремећајем колорног вида. Слабо продире у централни нервни систем.

Пиразинамид убија бациле туберкулозе који се налазе у макрофагима

(у киселој средини њихових лизозома). Доза пи-разинамида је 2,5 g орално, три пута недељно. Пиразинамид де-лује хепатотоксично и може изазвати хиперурикемију и напад гихта.

Стрептомицин је аминогликозид који слабо продире кроз телесне мембране, тако да делује пре свега на микобактерије у екстрацелуларном простору и кавернама (доза: 15mg/kg/дан i.m. или i.v.).

Иницијална терапија туберкулозе траје 8 недеља. Користе се четири лека: изониазид, рифампицин, етамбутол и пиразина-мид. Сваке недеље треба контролисати ниво јетрених ензима у серуму. После првих 8 недеља, наставља се са применом само два лека, рифампицина и изониазида, током 4 месеца. Највећи број болесника ће са оваквом терапијом бити излечен. За резистентне случајеве користе се антитуберкулотици 2. реда: (1) парентерални препарати (стрептомицин, канамицин, амикацин или капреомицин), (2) хинолони (моксифлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин, ципрофлоксацин и офлоксацин), и (3) лекови који се дају оралним путем и делују бактериостатски (етионамид, протионамид, циклосерин, пара-аминосалицилна киселина, теризидон). **Канамицин и амикацин** су аминогликозидни антибиотици, док је **капреомицин** пептидни антибиотик који је токсичан за унутрашње уво и бубреге. **Етионамид** инхибира синтезу протеина у микобактеријама; добро продире у сва ткива, метаболише се у јетри до активних и неактивних метаболита; хепатотоксичан је, изазива неуропатију, психотичне реакције и енцефалопатију, па се примењује заједно са витамином B6 и никотинамидом. **Протионамид** има сличан механизам дејства и токсичност као етионамид. **Пара-аминосалицилна** киселина блокира синтезу фолне киселине у микобактеријама; изазива гастритис, дијареју, артритис, хепатитис и крвне дискразије. **Циклосерин** омета синтезу ћелијског зида микобактерија и других бактерија зато што се понаша као аналог d-аланина који се иначе уграђује у ћелијски зид. Циклосерин одлично продире у већину ткива, укључујући централни нервни систем; излучује се највећим делом неизмењен преко урина, а мањи део унете дозе се мераболипе у јетри. Главна нежељена дејства циклосерина су на централном нервном систему: у већим дозама може изазвати делирантно стање или епилептичке нападе. **Теризидон** представља комбинацију два молекула циклосерина; ефикасан је колико циклосерин, али је његова неуротоксичност мање изражена.

Наведени лекови се никада не користе самостално, већ у комбинацији од 3-5 лекова.

ТЕРАПИЈА ОБОЉЕЊА ИЗАЗВАНИХ ПАТОГЕНИМ ГЉИВИЦАМА

Амфотерицин B

Амфотерицин B је полиенски антибиотик (има велики прстен у молекулу са много двогубих веза) који се везује за сте-ролни остатак у мембранама ћелија гљивица повећавајући њи-хову пропустљивост за јоне и мале молекуле. У ћелију гљивице продире вода неконтролисано, она бубри и на крају прска. Амфотерицин B је природна супстанца, коју синтетише акти-номицета Streptomyces nodosus.

Спектар дејства амфотерицина B обухвата следеће врсте гљивица: Candida, Cryptococcus neoformans, Blastomyces derma-titidis, Histoplasma capsulatum, Torulopsis glabrata, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis, Sporotrix schenckii, Aspergilus и изазиваче мукормикозе. На амфотерицин B се може развити резистенција, али то није честа појава.

Слабо се апсорбује из дигестивног тракта, па се примењу-је само интравенски. Око 90% лека у крви је везано за протеине плазме. Добро продире у већину ткива и телесних течности, али слабо пролази кроз хематоенцефалну баријеру. Амфотери-цин B се метаболише у јетри и излучује највећим делом преко жучи. Свега 5% унете дозе лека се излучи као неизмењен лек у урину. Елиминација лека је спора, двофазна: време полу-ели-минације у првој фази је један дан, а у другој фази 15 дана.

Амфотерицин B се примењује интравенски за лечење кан-дидијазе, мукормикозе, инвазивне аспергилозе, екстракутане споротрихозе, криптококозе, паракокцидиоидомикозе, кокци-диоидомикозе и хистоплазмозе. Доза амфотерицина B је 0,25- 0,6 mg/kg i. v.

Нежељена дејства амфотерицина B су: пирексија, азотемија услед токсичног ефекта на тубуле бубрега и анемија због инхибиције синтезе еритропоетина у бубрегу. Оштећење тубула је реверзибилно уколико се примена лека прекине на време. На месту инфузије овог лека обично настаје тромбофлебитис.

Да би се смањила токсичност амфотерицина Б направљен је препарат у коме су молекуле амфотерицина затворене у си-ћушним лоптицама од фосфолипида: липозомима. Липозо-мални амфотерицин B је знатно скупљи, али су нежељена дејства далеко ређа у односу на примену обичног амфотерицина B.

Нистатин

Нистатин је такође полиенски антибиотик, који на гљиви-це делује истим механизмом као амфотерицин В. Његов спек-тар дејства је сличан спектру амфотерицина В, али се он кли-нички користи само за лечење локалних инфекција кандидом. Исувише је токсичан за системску употребу (нефроток-сичност); користи се само локално, за кандидијазу усне дупље, интестиналног тракта, вагине или коже. После локалне примене се не апсорбује у крв, тако да практично нема нежељених дејстава.

За лечење кандидијазе гастроинтестиналног тракта ниста-тин се примењује у оралној дози од 1.000.000 IJ/8 часова.

Флуцитозин

Флуцитозин се у ћелијама гљивица претвара у 5-флуоро-урацил који омета синтезу RNK и DNK (инхибира ензим тими-дилат синтазу, тако да нема довољно тимидина, неопходног за синтезу DNK). Активан је против Cryptococcus neoformans -а, Candida-е, Torrulopsis glabrata -е и узрочника хромомикозе.

Cryptococcus и Candida могу развити резистенцију на флу-цитозин у току терапије, што је узрок рецидива болести после почетног побољшања. Због велике учесталости резистенције, флуцитозин се сам користи само у лечењу хромобластомикозе. За остале гљивичне инфекције употребљава се само у комби-нацији са амфотерицином Б. Доза флуцитозина је 150-200 mg/kg дневно, подељено у 4 оралне дозе.

Флуцитозин се брзо и потпуно апсорбује из дигестивног тракта. Добро продире у сва ткива и телесне течности, укљу-чујући централни нервни систем. Око 80% дозе лека се излучи непромењено урином. Време полуелиминације износи 3-5 ча-сова. Флуцитозин може довести до депресије коштане сржи и оштећења јетре, посебно код болесника са AIDS-ом.

Ехинокандини

Каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин су представници нове класе антигљивичних лекова која инхибирају синтезу глуканске компоненте ћелијског зида гљивица. Каспофунгин се користи за лечење сојева Кандиде резистентних на имидазоле (то су обично не-албиканс сојеви), као и за лечење инфекција изазваних Аспергилусом. Примењује се интравенски, и готово се у потпуности метаболише у јетри (али веома споро). Каспофунгин се углавном одлично подноси, мада се ретко могу јавити: мучнина, повраћање, повишена температура, црвенило лица,

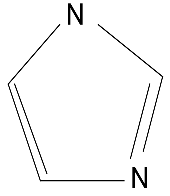
анемија и оштећење јетре. За разлику од имидазола, у врло малој мери ступа у интеракције са другим лековима.

Анидулафунгин и микафунгин имају нешто мање нежељених дејстава од каспофунгина, и још ређе ступају у интеракције са другим лековима. Анидулафунгин се дуже задржава у организму од остала два ехинокандина, и једини се разграђује спонтаном хидролизом у ретикуло-ендотелијалном систему. Микафунгин је једини одобрен за употребу код врло мале деце.

Пошто ***слабо продиру кроз хемато-енцефалну баријеру***, каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин се не могу користити за лечење кандидијазе централног нервног система.

Имидазоли

Сва једињења из ове групе садрже у свом молекулу ими-дазолски прстен. Имидазоли ометају синтезу ергостерола неоп-ходног за интегритет мембране гљивица. Врло су активни про-тив многих познатих патогених гљивица; уз то, појава рези-стенције је ретка.



Имидазолски прстен

Неки од имидазола се због високе токсичности примењују само локално (клотримазол, еконазол) док се други примењују и системски и локално (кетоконазол, миконазол).

Кетоконазол се примењује орално, али је његова апсорп-ција релативно слаба; у серуму не постиже фунгицидне концен-трације. За његову апсорпцију неопходан предуслов је нормал-на киселост желудачног сока, тако да блокатори H_2 рецептора и антациди могу знатно да смање биоискористљивост оралне до-зе кетоконазола. Метаболише се скоро потпуно у јетри, а ње-гови метаболити се излучују преко жучи. Кетоконазол се кори-сти за лечење неменингеалне бластомикозе, хистоплазмозе, кокцидиоидомикозе, паракокцидиоидомикозе, хроничне муко-кутане кандидијазе, и распрострањених облика инфекција дер-матофитијама (трихофитија, епидермофитија, микроспорија), али само под условом да су у питању лакши облици инфекција и да није захваћен централни нервни систем.

На исте узрочнике делује и миконазол, али се он може примењивати само интравенски, јер се из гастроинтестиналног тракта апсорбује само 10% унетог лека. Миконазол такође слабо продире у централни нервни систем. Доза кетоконазола је 200-400 mg дневно, у једној оралној дози. Доза миконазола је 800 mg/8 часова, у виду споре интравенске инфузије.

Поред мучнине, анорексије и повраћања који се јављају у око 20% болесника, кетоконазол услед инхибиције синтезе сте-роидних хормона доводи до низа ендокриних поремећаја код око 10% болесника: аменореја, гинекомастија, олигоспермија, Адисонова болест. Код малог броја болесника (1: 12.000) може се развити хепатитис. С друге стране, миконазол може изазвати повраћање или чак застој срца ако се примењује брзо интра-венски; зато га треба давати у инфузији која траје најмање 1 час. Такође, миконазол има озбиљне централне неуротоксичне ефекте: тремор, конфузију, халуцинације.

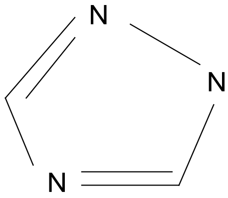
Клотримазол и еконазол се користе само локално, за ле-чење инфекција коже изазваних дерматофитима (епидермофи-тија, трихофитија, микроспорија), кандидом или са Pityriasis versicolor.

Кетоконазол ступа у значајне интеракције са доста лекова који се метаболишу истим типом цитохрома P450 у јетри. Тако рифампицин и изониазид снижавају концентрацију кетокона-зола у крви, а кетоконазол повећава концентрацију варфарина и деривата цулфонилуреe.

Триазоли

Триазоли (флуконазол, итраконазол, вориконазол, поса-коназол) су врло сродни имидазолима. Делују истим меха-низмом као имидазоли, и имају сличан спектар дејства. Делују добро на: Candida-у, Coccidioides immitis, Cryptococcus neofor-mans и Histoplasma capsulatum. Осим тога, флуконазол инхи-бише раст Blastomyces dermatitidis, а итраконазол раст Asper-gillus-а и Sporotix schenckii. Уместо имидазолског, у свом моле-кулу имају триазолски прстен.

Флуконазол одлично продире у централни нервни систем, па се користи за лечење криптококног менингитиса и систем-ске кандидијазе. С друге стране, итраконазол слабо пролази крвно-мождану баријеру и користи се пре свега за споротри-хозу, кокцидиоидомикозу, хромомикозу, генерализоване обли-ке дерматофитија, питиријазе и за орофарингеалну и вулвова-гиналну кандидијазу. Доза флуконазола је 100 mg дневно, орално или интравенски. Доза итраконазола је 100-200 mg дневно, орално.



Триазолски прстен

Флуконазол изазива главобољу, повраћање и дијареју код око 1-4% болесника. Понекад се може јавити благо, супкли-ничко оштећење јетре са повишењем трансаминаза. Сличне ефекте изазива итраконазол, с тим што је његова примена кон-траиндикована у трудноћи (јер је показао тератогене ефекте код пацова). Поред наведеног, итраконазол може оштетити миокард и довести до срчане инсуфицијенције, па није добар избор за особе које имају неко обољење срца.

Флуконазол се излучује неизмењен у урину, а итраконазол се метаболише у јетри до неактивних метаболита који се излу-чују у урину или жучи

Вориконазол је новији триазол са веома добрим дејством на инвазивну аспергилозу и озбиљне гљивичне инфекције изазване Scedosporium apiospermium-ом и врстама Fusarium. Лек се може примењивати интравенски и орално. Вориконазол је данас лек избора за плућну аспергилозу.

Као и остали азоли, вориконазол се метаболише преко CYP3A4 изоформе цитохрома P450 инхибирајући метабо-лизам других лекова који користе исти ензим (терфенадин, астемизол, цисаприд, пимозид, хинидин). Због тога се могу појавити знаци предозирања потоњим лековима (продужење QT интервала у EKG-у). Осим тога, вориконазол замагљује вид и изазива фотофобију; зато пацијенти који га узимају не смеју управљати возилима или машинама. Ретко се при примени вориконазола јављају повишена температура и оштећење јетре.

Посаконазол такође инхибира синтезу ергостерола, и активан је како in vitro, тако и in vivo, protiv Aspergillus-a, Candida-e, Coccidioides immitis, Fonsecaea pedrosoi (хромобла-стомикоза) и Fusarium-a. Користи се за лечење инфекција овим гљивицама, углавном у ситуацијама када су оне резистентне на друге антимикотике. Такође се даје у профилакси гљивичних инфекција код пацијената са акутном мијелогеном леукемијом или мијелодиспластичним синдромом који примају хемиоте-рапију. Главна нежељена дејства посаконазола су гастроинте-стиналне тегобе, пораст телесне температуре и пораст били-рубина.

Најновији триазол је ***исавуконазол***, који се користи за лечење

аспергилозе и мукормикозе. Одлично пенетрира у сва ткива, метаболише се у јетри на цитохромима. За разлику од осталих имидазола, не продужава QT-интервал, већ га чак скраћује. Ефикасан је у лечењу аспергилозе колико и вориконазол, а има мање нежељених ефеката, који се углавном своде на пораст ензима јетре у серуму.

Алиламини

Најзначајнији представник алиламина је **тербинафин**. Овај лек се може примењивати оралним путем или локално, на кожу. Тербинафин инхибира ензим сквален-епоксидазу, и тиме спречава синтезу ергостерола у мембрани гљивица. Пре свега је делотворан у лечењу епидермофитија (које изазивају гљивичне инфекције коже и ноктију), док на кандиду слабо делује. Нај-важније нежељено дејство тербинафина је хемијски хепатитис.

Гризеофулвин

Гризеофулвин је антибиотик који се користи за лечење дерматофитија (епидермофитија, трихофитија, микроспорија). Има несвакидашње својство да се везује за кератин коже и ње-них аднекса. Гљивице се хране кератином и на тај начин уносе гризеофулвин у великим количинама. Гризеофулвин се везује за микротубуле ћелија гљивица, омета њихове бројне функције (транспорт кроз цитоплазму, деобно вретено) што на крају до-води до смрти паразита. Доза гризеофулвина је 125 mg/6 часова, орално.

Гризеофулвин често изазива пролазну главобољу, а поне-кад може довести до леукопеније и оштећења јетре. Пошто се он за лечење гљивичних инфекција косматих делова и ноктију мора користити више месеци, потребно је код болесника перио-дично контролисати крвну слику и параметре оштећења јетре-них ћелија (трансаминазе). Лек је тератоген, тако да је контра-индикована његова примена у трудноћи. Болесника треба упо-зорити да за време терапије гризеофулвином не узима алкохол, јер гризеофулвин има дејство слично дисулфираму.

Лекови за локалну терапију дерматофитија

Често гљивична инфекција захвата само ограничени део коже. Тада је довољно применити неки антигљивични препарат локално, у виду крема, лосиона или масти. Локално се могу примењивати имидазоли (еконазол, клотримазол, миконазол), тербинафин, циклопирокс оламин, халопрогин, толнафтат. Ефикасност ових препарата је врло слична, а нежељена дејства

минимална. Сви они делују добро и на питиријазу, мада је за њено лечење довољно применити само кератолитик (10% маст салицилне киселине).

Посебан проблем представља локално лечење онихомикозе, због слабог продирања антигљивичних лекова кроз нокатну плочу. Све до недавно је локална терапија била неефикасна, да би се последњих година појавила три лека која имају одличну пенетрацију кроз нокатну плочу и после локалне примене постижу излечење код око 80% пацијената. То су таваборол, аморолфин и елфинаконазол. ***Таваборол*** инхибира синтезу транспортне RNK у ћелијама гљивица, а ***аморолфин*** и ***елфинаконазол*** спречавају синтезу ергостерола. Њихова шира примена је за сада ограничена високом ценом.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА

Вируси су интрацелуларни паразити, који за своју репли-кацију користе градивне материје ћелије домаћина. Један део ензима потребних за репликацију се синтетише на основу информације из виралне DNK или RNK (зависно да ли се ради о DNK или RNK вирусима), што значи да су вирус-специфични. Управо ови ензими представљају место дејства највећег броја антивирусних лекова.

Вируси се састоје од једне или две нити нуклеинске ки-селине, окружених протеинским омотачем, који се назива кап-сид. Према томе да ли садрже DNK или RNK, вируси се деле на DNK, односно RNK вирусе. Патогени **RNK** вируси су: ***арбор-вируси*** (изазивачи жуте грознице и енцефалитиса које преносе крпељи), ***аренавируси*** (проузроковачи менингитиса и Ласа грознице), ***хепацивирус*** (проузроковач хепатитиса C), ***ортоми-ксовируси*** (проузроковачигрипа),***парамиксовируси***(проузро-ковачизаушакаималих богиња), ***пикорнавируси*** (проузрокова-чи респираторних инфекција, менингитиса, полиомијелитиса), ***рабдовируси*** (проузроковач беснила), ***вирус рубеле*** (проузроко-вач рубеоле) и ***ретровируси*** (проузроковач SIDA-е). Патогени **DNK** вируси су: ***аденовируси*** (проузроковачи упале вежњаче и респираторних инфекција), ***хепаднавируси*** (проузроковачи хе-патитиса B), ***херпесвируси*** (проузроковачи херпеса усана и гениталних органа, херпес-зостера, овчијих богиња и цитомега-ловирусних инфекција), ***папиломавируси*** (проузроковачи кон-дилома) и ***поксвируси*** (проузроковач великих богиња).

Размножавање вируса у ћелији домаћина тече кроз сле-деће фазе: (1) везивање за ћелију и продирање у њу; (2) скида-ње протеинског омотача

(“свлачење” нуклеинске киселине); (3) синтеза саставних делова вируса; (4) склапање вирусне честице (“облачење” нуклеинске киселине), и (5) ослобађање из ћелије домаћина. Синтезу својих саставних делова DNK вируси обав-љају тако што њихова DNK служи као матрица за транспортну RNK, која на рибозомима ћелије домаћина кодира синтезу ви-русних протеина. RNK вируси то чине на више начина: њихова RNK може бити директно матрица за транспортну RNK, или се RNK вируса понаша као транспортна RNK, или пак се на основу вирусне RNK ствара DNK (помоћу ензима реверзне транскриптазе), која затим служи као матрица за синтезу транспортне RNK.

Лекови за инфекције херпес вирусима

Инфекције Herpes simplex вирусом (тип 1 - узрочник her-pes labialis-a, тип 2 - узрочник herpes genitalis-a), који је DNK вирус, се могу лечити системском применом ацикловира или видарабина. Оба лека су аналози пуринских нуклеозида гуано-зина односно аденозина, који се у ћелији домаћина фосфорили-шу до трифосфата, а затим инхибирају вирусну DNK-поли-меразу. Вирусни ензим тимидин киназа (који је неопходан за фосфорилацију ацикловира) има много већи афинитет за ацик-ловир трифосфат од тимидин киназе ћелије човека; зато се ацикловир накупља у ћелијама захваћеним вирусом.

Видарабин је био први лек који се користио за лечење херпетичног енцефалитиса (10 mg/kg/дан, у виду интравенске инфузије која траје 12 часова) и неонаталног дисеминираног херпеса. Мање је ефикасан од ацикловира у поменутим индикацијама, а поседује знатну токсичност: оштећење јетре, конфузија, тромбоцитопенија и/или анемија. Зато се данас видарабин углавном користи локално, у виду масти за очи, за лечење кератокоњунктивитиса изазваног херпес вирусом тип 1. Код неких пацијената овај лек иритира око, изазивајући пецкање, сузење, бол и фотофобију.

Ацикловир се користи пре свега за генерализоване инфек-ције херпес вирусом, за тешке, рецидивантне инфекције гени-талним херпесом, али и за инфекције вирусом херпес зостер (само код тешких случајева овчијих богиња или херпес зо-стера). После оралне примене, ацикловир се некомплетно апсорбује. Око 20% лека у серуму је везано за протеине плазме; ацикловир добро продире у сва ткива и телесне течности, укљу-чујући плаценту, амнионску течност и млеко. Ацикловир се излучује преко бубрега (гломеруларном филтрацијом и тубу-ларном секрецијом), већим

делом неизмењен. Релативно кратко се задржава у организму: време полу-елиминације износи свега 3-4 часа.

Ацикловир се углавном добро подноси, и код већине бо-лесника изазива само главобољу, мучнину и пролив. Мали број болесника имаће и осећај умора, пораст температуре, депреси-ју, конфузију, конвулзије и алопецију. Код интравенске приме-не, ацикловир може испољити нефротоксично дејство, посебно ако је пацијент и раније имао обољење бубрега. Да би се то избегло, болесника треба добро хидрирати. Код имунокомпро-митованих болесника, ацикловир може изазвати појаву тромбо-цитних микротромба, што се испољава као потенцијално смртоносна тромботичка тромбоцитопенијска пурпура или хемолитичко уремијски синдром. Ацикловир није тератоген, нити ембриотоксичан.

Доза ацикловира је 200mg/12 часова орално, или 15 mg/kg/ дан интравенски.

Пошто се ацикловир слабо и неправилно апсорбује после оралне примене, синтетисан је ***валацикловир***, про-лек који се одлично апсорбује, а затим у јетри и цревном зиду претвара у ацикловир. На тај начин, постижу се серумске концентрације ацикловира 3 до 5 пута више од концентрација које се добијају применом самог ацикловира. Валацикловир има иста нежељена дејства као ацикловир; његова главна предност је у ређем дозирању (даје се 500 mg на 12 часова, орално). Валацикловир се користи за лечење рецидивантног гениталног херпеса и умерено-тешких облика херпес зостера.

Инфекција ока херпес симплексом се може лечити и ло-калном применом ***идоксиуридина***, који је сувише токсичан за системску примену. Идоксиуридин такође инхибира DNK по-лимеразу. ***Трифлуридин*** је други лек који се такође користи локално, за лечење кератокоњунктивитиса изазваног херпес вирусима тип 1 и 2. То је флуорирани пиримидински нуклео-зид, који после фосфорилације инхибира претварање деокси-уридин монофосфата у деокситимидин монофосфат, а затим конкурише са деокситимидин трифосфатом за уградњу у DNK вируса и ћелије домаћина. Оба лека после дуже употребе могу изазвати замућење рожњаче.

У последњих десетак година одобрен је за употребу већи број лекова који инхибирају DNK полимеразу вируса. Неки од њих (фамцикловир, пенцикловир), да би постали активни у инфицираној ћелији, захтевају присуство *вирусне* тимидин-ки-назе, а неки не (фоскарнет, цидофовир).

Пенцикловир је ациклични аналог гуанозина, који делује истим механизмом као ацикловир на синтезу DNK херпес ви-руса. ***Фамцикловир*** је про лек (диацетил естар пенцикловира), који се после апсорпције

претвара у јетри у пенцикловир. Пенцикловир се користи само локално, за лечење херпеса на уснама. Системски се користи фамцикловир, који се после оралне примене одлично апсорбује, и обезбеђује биоискористљивост пенцикловира од 77%. Као и ацикловир, пенцикловир се мало везује за протеине плазме (20%) и добро продире у сва ткива. Елиминише се преко бубрега, као неизмењен лек, гломе-руларном филтрацијом и тубуларном секрецијом. Фамцик-ловир се користи за исте индикације као валацикловир; показа-ло се да доводи до бржег престанка бола код херпес зостера него ацикловир (доза фамцикловира: 500mg / 8 часова, орално). Фамцикловир може изазвати конфузију и халуцинације, а ретко супресију костне сржи. У експериментима на животињама показано је канцерогено дејство фамцикловира, као и инхиби-торни ефекат на сперматогенезу.

Пошто је за ацикловир, валацикловир и фамцикловир потребна вирусна тимидин-киназа, ако се појави резистенција на један од њих због мутације гена који кодира тај ензим, онда вирус постаје резистентан и на остала два лека (**укрштена резистенција**). Укрштене резистенције нема са фоскарнетом и цидофовиром.

Цидофовир је ациклични аналог цитозина, који после интраћелијске конверзије до цидофовир дифосфата инхибира активност вирусне DNK полимеразе. Пошто његова конверзија настаје под дејством ензима ћелије-домаћина, а не вирусних ензима, активни облик лека се налази у истим концентрацијама и у инфицираним, и у не-инфицираним ћелијама.

Цидофовир се слабо апсорбује, па се може примењивати само интравенски. Брзо се излучује неизмењен у урину (време полу-елиминације 2.5 часова), али се знатно дуже (неколико дана) задржава унутар ћелија, везан за фосфохолин. Користи се за лечење херпес симплекс инфекција које су резистентне на ацикловир, за превенцију и лечење цитомегаловирусног рети-нитиса код особа са SIDA-ом (5mg/kg интравенски, једном недељно), за лечење кондилома (Condylomata accuminata) и Mol-luscum contagiosum-a, и за лечење мултифокалне леукоенцефа-лопатије удружене са полиомавирусом.

Цидофовир је **нефротоксичан** лек, јер током тубуларне секреције оштећује ћелије тубула, доводећи до протеинурије, гликозурије, пораста креатинина, и понекад Фанконијевог син-дрома. Цидофовир такође релативно често изазива **предњи увеитис** и неутропенију; ретко се могу јавити снижење очног притиска и метаболичка ацидоза. Цидофовир је у експеримен-тима на животињама показао канцерогено, ембриотоксично и тератогено дејство.

Фанконијев синдром означава генерализовани поремећај функционисања проксималног тубула нефрона, који се манифестује хипофосфатемијом, сниженим нивоом мокраћне киселине у серуму, проксималном тубуларном ацидозом и појавом протеина и глукозе у мокраћи.

Напомена: ацикловир, пенцикловир и цидофовир се у тубулима бубрега секретују истим транспортним системом као пробенецид; тај лек може инхибирати њихову секрецију, и повисити концентрацију ових антивирусних лекова у крви.

Фоскарнет је неорганско једињење, аналог пирофосфата, који <u>некомпетитивно</u> инхибира вирусну DNK полимеразу. После оралне примене се слабо апсорбује, па се примењује само интравенски. У малом проценту се везује за протеине плазме, и одлично продире у многа ткива и телесне течности (нпр. у стакласто тело ока). Посебно се накупља у костима, услед чега се из организма споро елиминише (задржава се више дана), као неизмењен лек у урину.

Фоскарнет се користи за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код пацијената са SIDA-ом, и за лечење инфекција херпес вирусом или варичела-зостер вирусом резистентним на ацикловир, код особа које су имунокомпромитоване.

Фоскарнет је **нефротоксичан** лек, који због тога доводи до поремећаја у хомеостази минерала у серуму: хипокалцемије, хипокалемије, хипомагнезијемије и хипофосфатемије. Снижене концентрације калијума, калцијума и магнезијума могу иза-звати тетанију, парестезије, аритмије или конвулзије. Нефро-токсични ефекат се може највећма спречити добром хидра-цијом болесника. Услед високе концентрације коју постиже у мокраћи, фоскарнет може изазвати **улцерације** на спољашњим полним органима.

Докосанол је још један од лекова који се користе за ле-чење инфекције херпес симплекс вирусом. То је дуголанчани, засићени алкохол, који спречава улазак вируса у ћелије тако што инхибира фузију омотача вируса са мембраном ћелије-домаћина. Користи се искључиво локално, за херпес усана. Нема нежељених дејстава, па се издаје без рецепта. Докосанол је ефикасан само ако се примени у продромалној фази, док још нису избиле везикуле.

Инфекције ***цитомегаловирусом*** су посебно тешке код новорођенчади која их добијају од мајке за време интрауте-риног живота. Долази до оштећења већине органа, посебно централног нервног система. Цитомегаловирусне инфекције одлично реагују на ***ганцикловир***, још један

ациклични аналог гуанозина који после фосфорилације инхибира DNK полиме-разу вируса. Ганцикловир по уласку у ћелију захтева фосфорилацију од стране вирусне протеин киназе pUL97, да би постао активан. Зато се ганцикловир трифосфат концентрише у ћели-јама које су инфициране цитомегаловирусом.

Ганцикловир се после оралне примене јако слабо апсор-бује (6-9%), па се најчешће примењује интравенски. Орално се чешће користи ***валганцикловир***, про-лек који се одлично апсорбује, а затим у јетри брзо претвара у ганцикловир, омо-гућавајући биоискористљивост ганцикловира од око 60%. Ганцикловир добро продире у сва ткива, а посебно у око. Не метаболише се; излучује се неизмењен у урину, гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом.

Ганцикловир се користи за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код имунокомпромитованих особа, и за превенцију цитомегаловирусне инфекције код болесника којима је пре-сађен неки орган. Најизразитије нежељено дејство овог лека је **супресија костне сржи**; неутропенија и анемија се јављају код 30% болесника, а тромбоцитопенија код 10%. Такође је пока-зано тератогено и канцерогено дејство ганцикловира у експери-ментима на животињама. Зидовудин, лек за SIDA-у, потенцира мијелосупресивно дејство ганцикловира. Доза ганцикловира је 5 mg/kg/дан интравенски 14 дана, а затим се даје терапија одржавања од 5 mg/kg/дан сваког другог дана.

За лечење цитомегаловирусног ретинитиса локално се ко-ристи ***фомивирсен***, тзв. “антисенс” олигонуклеотид. Фоми-вирсен је комплементаран са IE2 регионом цитомегаловирусне транспортне RNK (tRNK). Када се веже за tRNK, фомивирсен спречава синтезу протеина вируса, а тиме и њихово размножавање. Лек се ињицира директно у стакласто тело ока, и користи се за лечење цитомегаловирусног ретинитиса код пацијената са SIDA-ом, који нису реаговали на другу терапију. Код око 25% пацијената фомивирсен може изазвати иритис.

Остали антивирусни лекови

Инфекције већином RNK вируса, инфекција респиратор-ним синцицијалним вирусом, инфекција вирусом хепатитиса С (али само у комбинацији са интерфероном алфа), вирусне хемо-рагичке грознице и Ласа грозница, се могу лечити ***рибави-рином***. Рибавирин је аналог гуанозина, који омета синтезу ви-русне RNK. Он такође изазива мутације RNK вируса, тако да настају вириони који нису у стању да се репродукују

даље.

Рибавирин се користи у виду аеросола, и орално. Добро се апсорбује, тако да је биоискористљивост 64%, и може се пове-ћати ако се лек узима заједно са масним оброком. Рибавирин се у јетри метаболише до триазолног карбоксилног метаболита, који се заједно са неизмењеним леком елиминише путем урина. Лек се такође *акумулира у еритроцитима*.

У лечењу инфекције респираторним синцицијалним виру-сом рибавирин се примењује у виду аеросола, док се за остале инфекције користи орално. После примене путем аеросола може доћи до **погоршања функције плућа** и срца, док се после оралне примене често јавља **хемолитичка анемија**. Када се примењује заједно са интерфероном алфа, рибавирин потен-цира његова нежељена дејства: умор, несаницу, депресију, пан-креатитис. Рибавирин је **мутаген, тератоген и ембриотоксичан**. Конраиндикован је код особа са анемијом српастих ћелија и са хемоглобинопатијама.

Велике богиње (Variola vera) се могу ублажити применом ***метисазона*** на почетку болести. Метисазон спречава склапање вируса *после* синтезе вирусне DNK, а тиме и њихово размно-жавање. Доза је 3 g/дан, орално.

У терапији вирусних инфекција могу се користити и антитела: ***гамаглобулин*** и ***хиперимуни гамаглобулин***. Гама-глобулин је препарат глобулина добијен из серума давалаца крви, а хиперимуни гамаглобулин је добијен из серума само људи који су *прележали* одређене инфективне болести или су били *вакцинисани* против њих (нпр. цитомегаловирус, хепати-тис Б, беснило, варичела-зостер, респираторни синцицијални вирус). Титар специфичних антитела против одређених вируса је много виши код хиперимуних гамаглобулина. Од антитела, гамаглобулини и хиперимуни гамаглобулини садрже највише IgG тип, док се IgA и IgM типови налазе само у примесама. Антитела из ових препарата се везују за вирусе, спречавајући њихов улазак у ћелију домаћина. Она такође активирају ком-племент и стимулишу ћелијски имунитет. Ови лековити препа-рати су најефикаснији ако се примене на почетку болести.

Глобулини се примењују интрамускуларно или интравен-ски. После примене, њихов заштитни ефекат траје 2-3 недеље. Користе се за превенцију и лечење оних вирусних болести, против којих садрже довољан титар антитела.

Постоји неколико опасности везаних за примену гама-глобулина. Пре свега, постоји могућност алергијске реакције, која је чешћа код особа које су претходно имале хипо- или ага-маглобулинемију, код поновљене примене и код интравенске примене. Интравенска примена гамаглобулина треба да

буде спора, јер у се у противном могу јавити црвенило лица, врто-главица, пад притиска, лупање срца, отежано дисање и грчеви у трбуху. Пошто се израђују од хумане крви, препарати глобу-лина увек носе известан ризик од преношења патогених микро-организама и инфекције (нпр. вируса хепатитиса B, C или вируса SIDA-е). Високе дозе гамаглобулина могу код поједи-них пацијената изазвати асептични менингитис. На крају, гамаглобулини ометају настанак активног имунитета после вак-цинације, па после њихове примене вакцинацију треба одло-жити.

Интерферони су регулаторни протеини (цитокини) који се у организму стварају као последица вирусне инфекције. По-стоје три врсте интерферона: ***интерферон алфа*** (тип 1, нај-већма се ствара у леукоцитима), ***интерферон бета*** (тип 1, највећма се ствара у фибробластима) и ***интерферон гама*** (тип 2, стварају га ћелије-убице и Т лимфоцити). Интерферони не делују директно на вирусе, већ покрећу низ механизама који ометају размножавање вируса. Они се везују за мембранске ре-цепторе и покрећу најмање два сигнална механизма: активацију ћелијских рибонуклеаза које разграђују једноланчану RNK вируса и индукцију протеин-киназа које инактивирају синтезу вирусних протеина.

Интерферони се примењују као такви, или коњуговани са монометокси полиетилен гликолом (PEG – пегилирани интер-ферони). И једна и друга врста препарата се примењују парен-терално. Када се примењују поткожно или интрамускуларно, некоњуговани интерферони се у крви задржавају до 36 часова; када се на исти начин примене пегилирани интерферони, они се задржавају дуже, и до 72 часа. Интерферони се из крви отклањају разградњом у јетри и бубрезима.

Интерферони алфа се користе за лечење хроничних хепа-титиса B и C, леукемије власастих ћелија, Капосијевог саркома који настаје у склопу SIDA-е, хроничне мијелоидне леукемије, малигног меланома, Хоџкиновог лимфома и кондилома. У лечењу хепатитиса C, интерферон алфа се комбинује са рибавирином. Интерферон бета се користи у лечењу мултипле склерозе, док се интерферон гама користи за ублажавање инфекција које се јављају код хроничне грануломске болести, и за успоравање прогресије малигне остеопетрозе.

Интерферони имају велики број нежељених дејстава. Код више од 50% пацијената изазивају синдром сличан грипу (гро-зница, умор, миалгија, артралгија), али се на њега често развија толеранције после поновљених доза. Постоје значајна неже-љена дејства на централном нервном систему: депресивност са *склоношћу самоубиству*, слабљење памћења и концентрације, несаница и анксиозност. Често се јављају и супресија

костне сржи, гастроинтестиналне тегобе (повраћање, пролив, анорексија), опадање косе, смањење плодности. Ретко може доћи до оштећења бубрега са нефротским синдромом, оштећења плућа (инфилтрати, пнеумонитис), пораст ензима јетре у серуму и кардиоваскуларних ефеката (аритмије, кардиомиопатија, инфаркт миокарда).

Ламивудин је аналог цитидина који после фосфорилације у ћелији инхибира DNK полимеразу вируса хепатитиса B и реверзну транскриптазу вируса SIDA-е. Зато се користи за лечење хепатитиса B и SIDA-е. Пошто вирус SIDA-е брзо стиче резистенцију на ламивудин, он се код те болести користи увек у комбинацији са другим лековима.

Ламивудин се добро и брзо апсорбује после оралне примене (биоискористљивост 90%), и излучује се неизмењен путем урина. Има мало нежељених дејстава, од којих је најзначајнији пораст нивоа аланин-аминотрансферазе (ALT), креатин киназе и липазе у серуму. Код деце може изазвати панкреатитис.

Ремдесивир је про-лек из кога у организму настаје аналог аденозина што инхибира RNK-полимеразу корона вируса SARS-CoV-2. Овај лек је ефикасан у лечењу **тешких форми COVID-а 19** (корона вирусне инфекције 19), јер скраћује време до опоравка, а код појединих подгрупа пацијената (нпр. код оних који захтевају кисеоничну терапију) смањује и смртност. Ремдесивир се примењује интравенски, 100mg једном дневно током 5 дана; углавном се добро подноси, најчешћа нежељена дејства су пораст трансаминаза у серуму и мучнина.

За лечење благиих до умерених форми COVID-а 19 код особа које имају факторе ризика да добију тешку форму користе се комбинација ***нирматрелвира и ритонавира*** или монотерапија ***молнупиравиром***. Сва три лека се примењују оралним путем. Нирматрелвир је инхибитор протеазе вируса који омета његову репликацију, док ритонавир инхибира цитохроме и тако успорава метаболизам и елиминацију нирматрелвира (дакле служи само зато да повећа концентрацију нирматрелвира у крви. Ова комбинација може смањити учесталост тешких форми болести за 88%. Главно нежељено дејство је оштећење јетре. Молнупиравир је аналог нуклеозида који доводи до грешака у репликацији вируса. Молнупиравир смањује учесталост тешких облика COVID-а 19 за око 30%. Може угрозити раст костију и хрскавице, па се не користи код млађих од 18 година; такође се не користи у трудноћи, јер делује тератогено.

Паливизумаб је хуманизовано моноклонско антитело против F-протеина на површини респираторног синцицијалног вируса (RSV). Садржи 95% хуманих и 5% муриних секвенци аминокиселина. Оно

неутралише вирус и онемогућава његово везивање за ћелије домаћина. Користи се само за профилаксу инфекције са RSV, током зимске сезоне, у виду интрамуску-ларних ињекција једном месечно. Примењује се само код деце са високим ризиком: деца млађа од 2 године са хроничним обољењем плућа и превремено рођена деца до старости од 12 месеци. Добро се подноси; до сада су једино описани благо црвенило и бол на месту ињекције.

Хуманизована моноклонска антитела се добијају на следећи начин: (1) миш се имунизује са антигеном против кога желимо да добијемо моноклонско антитело; (2) издвоје се B лимфоцити миша из његове слезине и лимфних чворова; (3) ови лимфоцити се фузионишу са ћелијама плазмацитома човека, тако да хибридна ћелија сада ствара велике количине антитела; (4) издвоје се само оне хибридне ћелије, које стварају антитела против жељеног антигена; (5) издвојене хибридне ћелије се умножавају (клонирају), и издвајају се антитела која оне стварају.

Лечење синдрома стечене имунодефицијенције (SIDA, AIDS)

Синдром стечене имунодефицијенције изазива ***вирус ху-мане имунодефицијенције*** (HIV), који постоји у две главне форме: HIV-1 и HIV-2. Вирус оштећује имуни систем дома-ћина, тако да он постаје подложнији развоју инфекција и малигних обољења. HIV вирус је RNK вирус, са само једним ланцем RNK. Он улази у *CD4+ T лимфоците и макрофаге*, где се размножава, смањујући број тих ћелија и стварајући имуно-дефицијенцију. Обично прође 3 – 10 година од момента инфек-ције, док се синдром имунодефицијенције потпуно не испољи. Вирус се размножава тако, што се на основу његове RNK, а уз помоћ ензима ***реверзне транскриптазе***, ствара DNK, која одлази у једро ћелије домаћина, уграђује се у њен геном, и син-тетише многе копије вирусне RNK. Ове копије затим постају комплетни вируси, и напуштају ћелију домаћина доводећи до њене смрти.

Постојећа антивирусна терапија не може да излечи AIDS, али може да одгоди почетак манифестне болести. Зато се терапија почиње што раније. Некада се сматрало да терапију треба почети када је број CD4 лимфоцита мањи од 350/μl, а број вирусних честица већи од 50.000/ml, али је данас преовладао став да антиретровирусну терапију треба почети чим се сазна да је особа инфицирана HIV-ом. Увек се примењује комбинација лекова који делују на различите начине на HIV вирус. За сада постоји 6 група анти-HIV лекова:

1. нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе,

2. нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе,
3. не-нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе,
4. инхибитори протеазе,
5. инхибитори уласка вируса у лимфоците, и
6. инхибитори вирусне интегразе.

Најчешће се користи комбинација 2 нуклеозидна инхи-битора са једним не-нуклеозидним инхибитором или једним инхибитором протеазе; таква комбинација се назива «високо-активна антиретровирусна терапија».

Нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе се у ћелијама фосфорилишу до трифосфатне форме, а онда под деј-ством реверзне транскриптазе бивају уграђени у DNK вируса. Међутим, пошто им недостаје 3` - хидроксилна група, они до-воде до прекида раста ланца вирусне DNK, спречавајући даље размножавање вируса. Пошто инхибирају и DNK полимеразу у митохондријама, могу изазвати лактат ацидозу, стеатозу јетре и њено увећање. Зато се код примене свих лекова из ове групе морају пратити лабораторијски знаци хепатотоксичности. Први лек из ове групе је био ***зидовудин*** (азидотимидин), аналог тими-дина. Зидовудин се добро апсорбује после оралне примене, везује се до 40% за протеине плазме и метаболише у јетри. Свега 15% лека се излучује неизмењено путем урина. Осим за терапију SIDA-е, зидовудин се користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу, као и за спречавање пренаталне и перинаталне трансмисије вируса са мајке на новорођенче. Код око 30% болесника који узимају зидовудин јавља се *оштећење костне сржи*; знатно ређе јављају се конфузија, замор, миопатија или миозитис.

Ставудин је нуклеозидни аналог тимидина, који се осим за терапију SIDA-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Добро се апсорбује, не метаболише се, и излучује највећим делом путем урина. Поред несанице и миалгије, ставудин може изазвати *периферну неуро-патију* сензорног типа. Ставудин никада не треба комбиновати са диданозином (јер се повећава ризик од појаве панкреатитиса), нити са зидовудином (јер он инхибира фосфорилацију ставудина, а тиме и његову активност).

Диданозин је аналог аденозина, који се осим за терапију SIDA-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Биоискористљивост после оралне примене овог лека је око 40%; лек се метаболише у јетри, као и друге пуринске базе. Од нежељених ефеката може изазвати *периферну неуропатију*, *панкреатитис*, *оштећење костне сржи* и оштећење ока (депигментација ретине и оптички неуритис). Треба избегавати комбинацију залцитабина са диданозином, јер се повећава

ризик од периферне неуропатије.

Ламивудин такође спада у ову групу лекова, и описан је у претходном поглављу. ***Емтрицитабин*** је флуоро дериват ламивудина, чије је специфично нежељено дејство хиперпигментација дланова и табана. ***Абакавир*** је аналог гуанозина, који се осим за терапију SIDA-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном материјалу. Често је припремљен у фиксним комбинацијама са зидовудином или ламивудином. Абакавир се интензивно метаболише у јетри, под дејством алкохолне дехидрогеназе. Код око 5% болесника који примају овај лек, јавља се потенцијално *фатална алергијска реакција*, која се манифестује грозницом, оспом и респираторним симптомима.

Залцитабин је најмање ефикасан од свих нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе. То је аналог цитидина, који се користи за лечење SIDA-е. Добро се апсорбује после оралне примене, не метаболише се, и неизмењен се излучује преко бубрега. Код више од 50% пацијената изазива периферну неуропатију. Могу се јавити стоматитис, езофагеални улкуси и панкреатитис.

Нуклеотидни инхибитори реверзне транскриптазе имају само једног представника: тенофовир дизопроксил фу-марат. То је про-лек, који се у организму претвара у ***тено-фовир***, нуклеозидни аналог аденозина. Тенофовир је ефикасан у терапији SIDA-е и када се развије резистенција на нуклео-зидне инхибиторе реверзне транскриптазе. Има малу биоиско-ристљивост после оралне примене (25%), не метаболише се, и неизмењен се излучује преко бубрега. Тенофовир се *одлично подноси,* јер не делује токсично на митохондрије као нуклео-зидни инхибитори.

Не-нуклеозидни инхибитори реверзне транскриптазе не захтевају фосфорилацију за своје деловање. Они ***директно*** инхибирају активност вирусне реверзне транскриптазе, тако да делују *адитивно* са нуклеозидним инхибиторима. На њих се брзо развија резистенција, тако да се *никада не користе сами*, већ само заједно са нуклеозидним инхибиторима реверзне транскриптазе. Пошто се метаболишу у јетри, и при томе индукују ензиме цитохрома P450, ови лекови ступају у бројне инте-ракције са другим лековима који користе исти метаболички пут. На апсорпцију не-нуклеозидних инхибитора реверзне транскриптазе и инхибитора протеазе доста утичу киселост желудачног сока и време узимања лека у односу на узимање оброка. Зато треба обратити пажњу на истовремено узимање блокатора протонске пумпе или H_2 блокатора.

Ефавиренц се осим за терапију SIDA-е, користи и за профилаксу инфекције после излагања инфективном мате-ријалу. Лек може изазвати

оспу и пораст нивоа ензима јетре и холестерола у серуму. Делује снажно на централни нервни си-стем, изазивајући: несаницу, еуфорију, агитацију, поремећај мишљења, ноћне море и *халуцинације*. Делује *тератогено*, па пацијенти треба да користе контрацепцију. Ефавиренц индукује CIP3A4, а инхибира CIP2C9 и CIP2C19, тако да ступа у бројне интеракције са другим лековима који се метаболишу преко истих ензима.

Невирапин се користи само за лечење SIDA-е. У првих 12 недеља његове примене потребна је посебна опрезност, јер се могу јавити тежак хепатитис и/или Стивен-Џонсонов синдром. Невирапин индукује CIP3A4. ***Делавирдин*** се такође користи само за терапију SIDA-е. Најчешће нежељено дејство је оспа са сврабом, која временом пролази. ***Етравирин*** слично ефавиренцу индукује CIP3A4, а инхибира CIP2C9 и CIP2C19. Понекада етравирин изазива тешку алергијску реакцију са оспом, која се може завршити и отказивањем појединих органа, нпр. јетре. Поред етравирина у новије не-нуклеозидне инхибиторе реверзне транскриптазе спада и ***рилпивирин***, који се користи код инфекције вирусима резистентним на старије лекове из ове групе.

Инхибитори вирусне протеазе се користе у терапији AIDS-а, али увек у комбинацији са лековима из других група. Сви изазивају гастроинтестиналне тегобе и парестезије, доводе до *хипергликемије* и инсулинске резистенције, и изазивају *хиперхолестеролемију и хипертриглицеридемију*. Такође доводе до централног накупљања масног ткива, налик на оно код примене кортикостероида (грба као код бизона, увећање гру-ди). Могућа је и хепатотоксичност. Пошто се метаболишу у јетри под дејством CIP3A4, и инхибирају тај ензим, ступају у интеракције са бројним лековима који користе исти метабо-лички пут.

У инхибиторе протеазе спадају саквинавир, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир, лопинавир, атазанавир, дарунавир и фосампренавир. ***Ритонавир*** је од свих њих најтоксичнији, и највише ступа у интеракције са другим лековима, јер осим што инхибира CIP3A4 и CIP2D6, он индукује CIP1A2. Данас се користи искључиво заједно са другим инхибиторима протеазе, да би услед инхибиције цитохрома повећао њихову концентрацију у серуму. ***Индинавир*** поред нежељених дејстава карактеристичних за целу групу изазива нефролитијазу, посебно код деце (и до 30%); да би се ово нежељено дејство спречило, неопходно је да деца уносе бар 1,5 литара воде дневно. ***Нелфинавир*** је најмање токсичан од свих инхибитора протеазе, али може изазвати дијареју. ***Ампренавир*** се прави у виду раствора за оралну примену, који садржи много *пропилен гликола*; због тога се не сме давати деци млађој од 4 године и трудницама

(пропилен гликол изазива хиперосмоларност, лактат ацидозу, конвулзије и респираторну депресију). ***Фосампренавир*** је про-лек, који се претвара у ампренавир. У ову групу лекова спадају и ***саквинавир, лопинавир, дарунавир и атазанавир***. Овај последњи лек има специфична нежељена дејства: продужава QT интервал и омета излучивање билирубина. ***Типранавир*** је новији инхибитор протеазе који се даје код резистенције на друге лекове из ове групе. Може изазвати хепатитис као нежељено дејство.

Инхибитори уласка вируса у лимфоците

Енфувиртид спречава улазак HIV вируса у лимфоците блокадом вирусног трансмембранског протеина **gp41** који омо-гућава фузију мембране вируса са мембраном лимфоцита, док ***маравирок*** то чини блокадом хемокинских **CCR5** рецептора на лимфоцитима за гликопротеине вируса. Док се енфувиртид као лек протеинске природе примењује паренетерално, маравирок се примењује орално. Оба лека се примењују само као додатна терапија уз инхибиторе реверзне транскриптазе, код пацијената који нису добро реаговали на примарну терапију.

Инхибитори вирусне интегразе

Ралтегравир, ***елвитегравир и долутегравир*** су инхибитори вирусне интегразе, ензима који уграђује вирусну DNK у хромозоме домаћина, и тиме омогућава репликацију вируса. Ралтегравир, елвитегравир и долутегравир се примењују орално. Користе се у комбинацији са другим антиретровирусним лековима, за лечење болесника у свим стадијумима болести. Ралтегравир може изазвати миопатију и рабдомиолизу. Пошто се метаболишу на цитохромима, елвитегравир и долутегравир ступају и интеракције са другим лековима, док то није случај са ралтегравиром, који се у јетри само коњугује. Долутегравир делује на неке сојеве вируса који су резистентни на ралтегравир и елвитегравир.

Лекови против SIDA-е и трудноћа

Да би се спречило преношење HIV вируса са мајке на дете, трудница треба да настави комбиновану антиретровирусну терапију током целе трудноће. Антиретровирусни лекови који добро продиру кроз плаценту и имају мања потенцијална нежељена дејства на мајку и плод су: зидовудин, ламивудин, невирапин, атазанавир, лопинавир и ритонавир. Терапијски режими који се примењују током трудноће би требало да буду засновани на претходно наведеним лековима кад год је то могуће. Мајке са SIDA-ом

које имају HIV-негативно новорођенче не треба да доје, јер је ризик од преноса вируса дојењем 10- 20%.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИПА

Лекови који делују на вирусе грипа се примењују само код оболелих који су под посебним ризиком (хронична респи-раторна болест, значајно кардиоваскуларно обољење, хронична обољења бубрега, имуносупресија, дијабетес и старост изнад 65 година).

Некада доста коришћен, амантадин се све више избегава. Данас се користе код одраслих занамивир или оселтамивир, а код деце само оселтамивир. Услов је да се терапија почне у 48 часа од појаве симптома.

Постоје три типа вируса инфлуенце: А, В и С. Само типови А и В изазивају значајно обољење код људи. За превен-цију инфлуенце најбоље је користити вакцину, која се даје особама са посебним ризиком (видети горе).

Амантадин је синтетски трициклични амин, а ***риман-тадин*** је његов алфа-метил дериват. Оба лека инхибирају M_2 јонски канал у мембрани вируса инфлуенце тип А; на тип В слабо делују. M_2 је канал за водоничне јоне, који кад је бло-киран онемогућава "свлачење" вирусне РНК. Ако се ови лекови примене у року од 48 часова од почетка симптома, трајање по-вишене температуре и тегоба се скраћује за 1 – 2 дана, и скра-ћује се излучивање вируса. Нема доказа да ови лекови спре-чавају настанак компликација. Амантадин и римантадин могу и да спрече настанак инфекције инфлуенцом А код 70 – 90% пацијената.

Амантадин се брзо и комплетно апсорбује, и добро продире у сва ткива. Излучује се неизмењен гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом. Римантадин се такође добро апсорбује, али се у јетри хидроксилира или коњугује, та-ко да се само 25% лека излучује неизмењено преко урина.

Амантадин је токсичнији лек од римантадина. Амантадин изазива депресију, конфузију, анксиозност и психомоторну инкоординацију. Високе дозе изазивају делирантно стање, ха-луцинације и склоност самоубиству. Кардиоваскуларна токсич-ност се такође испољава: аритмије, инсуфицијенција срца. Испољава и антимускаринска дејства: ретенцију урина и сува уста. И амантадин и римантадин могу изазвати конвулзије. Амантадин је тератоген, а римантадин ембриотоксичан.

Занамивир је инхибитор вирусне неураминидазе. На по-вршини вируса инфлуенце налазе се неураминидаза и хемаглу-тинин. Хемаглутинин

се везује за рецепторе на ћелији домаћи-на који садрже неураминску киселину, што омогућава улазак вируса у ћелију. Неураминидаза разграђује рецепторе за хема-глутинин, и омогућава ослобађање вируса-потомака од ћелије домаћина. Инхибитори неураминидазе *спречавају ослобађање вируса-потомака*, а тиме спречавају ширење вируса.

Занамивир се примењује путем инхалације. Од унете дозе, око 15% се апсорбује у крв, а затим излучује неизмењено преко бубрега. Занамивир се користи за лечење (скраћује трајање болести за 1 дан) и профилаксу инфекције инфлуенцом А и В, али само код пацијената старијих од 7 година. Може изазвати *бронхоспазам* и алергијске реакције, па је контраиндикован код болесника са астмом или тешким хроничним опструктивним обољењем плућа.

Сличан занамивиру је **ланинамивир**, који инхибира неураминидазу и примењује се као инхалација; за сада се користи само у Јапану.

Оселтамивир је такође инхибитор неураминидазе вируса инфлуенце. Примењује се орално, добро се апсорбује, па се по-том у јетри претвара у активан облик оселтамивир карбоксилат. Неизмењен лек и активни метаболит се излучују преко бубрега. Делује добро на инфлуенцу А и Б; у лечењу се користи код де-це старије од годину дана и одраслих, а у превенцији се кори-сти само код особа старијих од 13 година. Смањује трајање симптома за пола дана, и скраћује одсуствовање са посла за цела два дана; такође смањује учесталост компликација. Може да спречи настанак инфекције вирусом инфлуенце код 90% изложених особа.

Оселтамивир се добро подноси: мучнина и повраћање се јављају код 3-7% болесника, а ретко се јављају бронхитис, не-саница и оштећење ћелија јетре.

Перамивир је још један нов инхибитор неураминидазе, који се примењује интравенозно, и то једнократно. По ефикасности се не разликује значајно од оселтамивира, али код око 8% пацијената изазива умерену или тешку неутропенију.

ЛЕКОВИ ПРОТИВ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА

Постоји пет вируса који изазивају хепатитис: А, B, C, D и E. Хепатитиси А и Е су фекално-оралне инфекције, које немају тенденцију преласка у хроницитет. После прележане акутне фа-зе пацијент бива дефинитивно излечен. Хепатитиси B и C представљају највећи проблем, јер после акутне инфекције пре-лазе у хроничну фазу; вирус хепатитиса D је само пратилац вируса B, и не може изазвати инфекцију самостално.

Хепатитис B је DNK вирус који се размножава у хепато-цитима. Терапију прве линије хепатитиса B чине пегиловани интерферон алфа, ентекавир и тенофовир дизопроксил фу-марат. **Пегиловани нтерферон α** је коњугат интерферона α и монометокси полиетилен гликола. Тако "пегилирани" интерфе-рон α је заправо депо-препарат, који се може примењивати једном недељно, поткожно (иначе се обичан интерферон при-мењивао три пута недељно), и омогућава да се у крви постигну више и стабилније концентрације интерферона алфа. **Енте-кавир** је аналог гуанозина који омета функционисање вирусне DNK полимеразе. **Тенофовир дизопроксил фумарат** је нук-леотидни аналог аденозин монофосфата који инхибира ре-верзну транскриптазу (већ је поменут у поглављу о лечењу SIDA-е) и DNK полимеразу вируса хепатитиса B. ***Телбивудин*** је аналог тимидина, који се после фосфорилације уграђује у DNK вируса хепатитиса B. Делује хепатотоксично и оштећује попречно-пругасте мишиће. Ови лекови се примењују као монотерапија у почетку лечења, а касније се могу међусобно комбиновати, уколико пацијент није одговорио на монотерапију на одговарајући начин. Лечење хроничне форме хепатитиса B траје најмање годину дана.

У лечењу хепатитиса B могу се применити и лекови друге линије, ***ламивудин и адефовир*** (ациклични аналог аденозин монофосфата, који инхибира вирусну DNK полимеразу). Неже-љена дејства адефовира су: оштећење функције бубрега, асте-нија и погоршање хепатитиса после престанка примене лека. Ламивудин и адефовир се данас све ређе користе, јер им је ефи-касност знатно мања од лекова прве линије, и јер се резистен-ција вируса на њих чешће и брже ствара.

Хепатитис C захтева лечење уколико су пацијенти пози-тивни на хепатитис C вирусну RNK. Само пар година уназад, окосница терапије хроничног хепатитиса C су били пегилирани интерферон алфа и рибавирин. Сада је доступна орална терапија хроничног хепатитиса C која је веома ефикасна и за свега 12 недеља може да сасвим излечи готово све болеснике

У Аустралији је активан национални програм да се помоћу ових нових лекова спроведе ерадикација вируса хепатитиса C у хуманој популацији; лекари опште праксе су овлашћени да прописују ове лекове и без консултовања специјалиста.

Кључни моменат у лечењу хепатитиса C је да се утврде генотип вируса и концентрација вирусних честица, јер од тога зависе избор лека и прогноза. Увек се користе комбинације лекова, и то фиксне. Следеће комбинације лекова су присутне у пракси:

Софосбувир + велпатасвир је комбинација која се примењује12 недеља, и делује на свих 6 генотипова вируса хепатитиса С. Софосбувир инхибира NS5B RNK полимеразу, а велпатасвир NS5A, тј. неструктурни протеин 5А који има важну улогу у склапању вирусне честице и њеном изласку из ћелије. Софосбувир ступа у интеракцију са амјодароном, па се јавља симптоматска брадикардија, као и са другим лековима који индукују цитохроме.

Комбинација **софосбувир + даклатасвир** није фиксна, користи се 12 недеља. У овој комбинацији софосбувир делује само на генотип 1а и 1b, а даклатасвир на све генотипове. Даклатасвир инхибира NS5A, тј. неструктурни протеин 5А битан за склапање вирусне честице и њен излазак из ћелије. Ако пацијент истовремено прима статине, њихове дозе се морају смањити због даклатасвира.

Софосбувир + ледипасвир, фиксна комбинација, користи се 8-12 недеља, и делује на 1, 4 и 6 генотипове вируса хепатитиса С (софосбувир делује само на генотип 1а и 1b, а ледипасвир на 1,4 и 6). Софосбувир инхибира NS5B RNK полимеразу, а ледипасвир NS5A, тј. неструктурни протеин 5А. Инхибитори протонске пумпе смањују апсорпцију ледипасвира, о чему треба водити рачуна у пракси.

Паритапревир/ритонавир/омбитасвир фиксна комбинација + дасабувир делује само на генотпип 1, и користи се 12 недеља. Паритапревир – инхибира NS3/4A протеазу значајну у посттранслационој модификацији протеина; ритонавир – повећава концентрацију паритапревира тако што инхибира његов метаболизам на цитохромима; омбитасвир – инхибира NS5A; и дасабувир – инхибира NS5B RNK полимеразу. Треба смањити дозу неких статина код пацијената који примају ову комбинацију.

Елбасвир + гразопревир, фиксна комбинација, која делује на генотипове 1 и 4, и примењује се 12 недеља. Елбасвир инхибира NS5A, тј. неструктурни протеин 5А који има важну улогу у склапању вирусне честице и њеном изласку из ћелије, а гразопревир инхибира NS3/4A протеазу значајну у посттранслационој модификацији протеина. И ови лекови ступају у интеракцију са индукторима цитохрома

АНТИМАЛАРИЦИ

Маларију изазивају интрацелуларне протозое из групе Plasmodium. Комарац се храни крвљу оболелог од маларије и том приликом унесе у себе гаметоците Plasmodium-а (мушке и женске). Гаметоцити се у

желуцу комарца споје и настане зи-гот. Зигот пенетрира зид желуца и у њему се трансформише у ооцисту, која по сазревању ослобађа велики број спорозоита. Спорозоити улазе у крвоток комарца и у његове пљувачне жлезде. Када комарац уједе здраву особу, спорозоити бивају убризгани у крв. Крвљу доспевају до ћелија јетре у које улазе и у којима се многоструко умножавају (то је тзв. егзоеритроци-тарна фаза развоја). Прскањем инфестираних ћелија јетре завршава егзоеритроцитарна фаза и ослобођени мерозоити сада улазе у еритроците. Врсте Plasmodium falciparum и Plasmodium malariae потпуно напуштају јетру, док Plasmodium ovale и Pla-smodium vivax заостану једним делом у ћелијама јетре у виду хипнозоита који се касније могу реактивирати и довести до рецидива болести. Мерозоити расту у еритроцитима (хранећи се хемоглобином) и умножавају се стварајући конгломерате које зовемо шизонти. Када довољно порасту, доводе до прска-ња еритроцита и ослобађања у крв великог броја нових меро-зоита који улазе у нове еритроците. Поред мерозоита, од шизо-ната једним делом настају и гаметоцити који могу инфестирати „здраве" комарце, чиме се циклус затвара.

Пошто до прскања еритроцита и ослобађања мерозоита долази синхроно (одједном), клиничка слика маларије се одвија у нападима. Код Plasmodium falciparum напади се јављају сва-ких 48 часова, код Plasmodium vivax и Plasmodium ovale свака 72 часа, а код Plasmodium malariae сваких 96 часова.

Лекови за прекидање маларичног напада делују на шизонте у еритроцитима тако што ометају искоришћавање хе-моглобина. Лек избора је још увек **хлорокин**, осим у регионима где доминира хлорокин-резистентна фалципарум маларија. Плазмодијум се храни хемоглобином, при чему се као отпадни продукт јавља хем. Хем је токсичан за паразита, па он да би се заштитио врши полимеризацију хема у пигмент хемозоин. Хлорокин омета стварање хемозоина. Код резистентних форми користе се други хинолини: **хинин** (природни алкалоид из коре дрвета кининовца) и **мефлокин**. Сви амино-хинолини делују само на еритроцитарне облике маларије - шизонте. Нежељена дејства су им слична: делују на ексцитабилна ткива, ЦНС (зујање у ушима, поремећаји вида, конфузија, "хининско пијанство", главобоља) и срце (проду-жење QRS комплекса, аритмије). Осим тога, код особа са дефицитом ензима глукоза-6-фосфат дехидрогеназе могу поја-чати хемолизу. Примењују се орално, а хинин и парентерално. Хинин и мефлокин се не користе у трудноћи јер делују тера-тогено.

Сви аминохинолини (хлорокин, амодиаквин, мефлокин) се могу

користити и за профилаксу маларије за време боравка у маларичном региону. Они тада заправо не спречавају инфе-стацију маларијом, већ спречавају нападе маларије пошто настане инфестација.

За резистентне облике маларије могу се употребити и лекови који ометају синтезу фолне киселине у паразиту. То су пириметамин и прогванил. **Пириметамин** се често комбинује са сулфонамидима или сулфонима (који ометају синтезу дихи-дрофолне киселине), чиме се постиже такозвани "**секвен-цијални блок**": сулфонамиди блокирају прву степеницу у син-тези тетрахидрофолне киселине, а пириметамин другу (блокира прелазак дихидрофолне киселине у тетрахидрофолну). Осим што делује на шизонте**, прогванил** делује у извесној мери и на хепатичке форме паразита. Ови лекови се добро подносе и могу се користити у трудноћи, као и за превенцију настанка маларије. **Атоваквон/прогванил** комбинација се користи за лечење Pl. falciparum који је резистентан на хлорокин. Може се користити и у превенцији. Атоваквон инхибира транспорт електрона, синтезу ATP-а и пиримидинских база. Прогванил даје активни метаболит циклогванил, који инхибира дихидрофолат – редуктазу.

Примакин (8-аминохинолин) делује само на хепатичке облике маларичног паразита и на гаметоците у крви. Зато се ко-ристи уз лекове који прекидају напад маларије за ерадикацију маларије код болесника инфестираних са Plasmodium ovale и Plasmodium vivax. Примакин се трансформише у јетри до активног метаболита. Нежељена дејства су му слична неже-љеним дејствима 4-аминохинолина: главобоља, свраб, гастро-интестинални поремећаји и хемолитичка анемија код особа са дефицитом глукоза-6-фосфат дехидрогеназе. Примакин се примењује укупно 14 дана; од скоро је у употреби нови лек који делује на хепатичке форме паразита и на гаметоците – **тафенокин.** Ефикасност и безбедност тафенокина су готово исти као код примакина, али он има једну важну предност – примењује се само у једној дози.

Последњих година, због све чешће појаве мултирези-стентних сојева маларичног паразита, уводи се у праксу стари кинески лек справљен од биљке ***QING-HAO*** и познат под име-ном qinghaosu. Он садржи лактон ***артемисинин*** са ендопе-роксидом, који ефикасно делује на еритроцитарне облике маларије. Хем и двовалентно гвожђе које је паразит прогутао катализују отварање пероксидног моста у молекули артеми-синина; последица те реакције је стварање слободних радикала, који доводе до смрти паразита. Засада још није примећена резистенција маларичних паразита на поменути лек.

Артемисинин се може примењивати само оралним путем,

јер је нерастворљив. Апсорпција артемисинина је непотпуна (биоискористљивост 43%). Синтетисани су деривати артемиси-нина који се могу примењивати интрамускуларно: артеметер, артесунат и артеетер. И артемисинин и његови деривати се метаболишу у јетри, преко цитохрома CIP3A4. Већина ових препарата има кратко време полу-елиминације (неколико ча-сова), осим артеетера (време полу-елиминације је око 24 часа).

Нежељена дејства артемисинина и његових деривата су ретка, па се може рећи да се веома добро подносе. Међутим, после дуже примене долази до накупљања лека и појаве неуро-токсичности. Зато се артемисинин и његови деривати не кори-сте у профилакси, већ само у лечењу маларије.

Још један лек се користи алтернативно у лечењу маларије: ***халофантрин***. Делује само на еритроцитарну форму паразита. Резистенција се ретко јавља. Користи се орално, само ако други антималарици не делују. У јетри се трансформише до активног метаболита. Време полу-елиминације халофантрина је два да-на, а време полу-елиминације његовог метаболита је 3-5 дана.

Табела 34. Дозе антималарика.

лек	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал	индикација
Хлорокин	орално	600 mg	После 8 часова још 300 mg, а затим 300 mg/24 часа током 2 дана	Прекид напада
	орално	300 mg	7 дана	Профилакса
Примакин	орално	15 mg	24 часа (током 15 дана)	За ерадикацију вивакс и овале маларије
Хинин	орално	600 mg	8 часова (током 7 дана)	Лечење фалципарум маларије

Халофантрин изазива свраб и оспу по кожи. У срцу продужава QT-интервал, па може довести до коморских аритмија. Синтетисан је лек веома сличан халофантрину, који не продужава QT-интервал. Његово име је лумефантрин; не користи се самостално, већ у комбинацији са артеметером.

АМЕБИЦИДИ

Амебе су протозое (Entamoeba histolytica) које парази-тирају у танком и дебелом цреву човека. Постоје у цистичном, неинвазивном облику који се налази у лумену црева и у вегета-тивном облику (трофозоити) који продире у зид црева и даље, крвљу до јетре.

На вегетативне облике амеба најбоље делује ***метронида-зол*** (нитро-имидазол) који у анаеробним условима органела амебе делује цитотоксично. Анаеробни микроорганизми посе-дују ензим пируват-фередоксин оксидоредуктазу, који редукује метронидазол; редуковани лек омета процес транскрипције у паразиту. Осим на амебе, метронидазол добро делује на ђар-дијазу, трихомонијазу, инфестацију са бластоцистом, на Balantidium coli, на анаеробне бактерије и на паразита из групе црва, Dracunculus medinensis-a.

Метронидазол се може примењивати и орално и паренте-рално, бар 15 дана. Одлично продире у сва ткива (и ЦНС). Ма-ње од 20% лека се везује за протеине плазме. Метаболише се у јетри, а неизмењен лек и метаболити се излучују урином. Ме-тронидазол добро делује и на амебе у зиду црева и на амебе у апсцесу јетре, али уопште не делује на цистичне облике у лумену црева! Зато се мора примењивати заједно са луминал-ним амебицидом.

Метронидазол изазива метални укус у устима, главобољу, боји урин мрко и може изазвати периферну неуропатију после дуже примене. Такође, омета метаболизам алкохола (блокира алдехид-дехидрогеназу) па је узимање алкохола за време тера-пије метронидазолом праћено накупљањем ацеталдехида (црве-нило лица, мучнина, повраћање).

Други нитро-имидазол који се може користити у лечењу инвазивних форми амебијазе је ***тинидазол***. Тинидазол омета синтезу DNK паразита и кида ланце DNK. Осим на амебе, де-лује добро на Giardia lamblia и Trichomonas vaginalis, на Helicobacter pylori, Gardnerella vaginalis и многе анаеробне бактерије. Примењује се оралним путем, и добро се подноси: најчешће нежељна дејства су пролазна леукопенија и таман урин.

На цистичне облике амеба у лумену црева добро делује ***дилоксанид-фуроат***. У лумену црева овај лек се хемијски разлаже на фуроат и дилоксанид који уништава цисте амеба. Одлично се подноси - једино нежељено дејство је метеоризам. Апсорбује се у крвоток, метаболише у јетри, и као глукуронид излучује урином.

Раније су се за лечење амебијазе користили **јодокинол и клиокинол**, али се показало да имају изразиту токсичност: јо-докинол увећање штитасте жљезде, а клиокинол субакутну мијело-оптичку неуропатију праћену

губитком вида.

Некада амебни апсцеси јетре не реагују на примену метронидазола. Тада се дају лекови који се концентришу у апсцесу и делују амебицидно. То су антималарик **хлорокин** и алкалоид ипекакуане **еметин у форми дехидроеметина**.Применуеметинатребазбогизразитекардиотоксичности обав-љати само у хоспиталним условима.

Неки антибиотици поседују и амебицидно дејство. **Тетра-циклини** доводе до смањења броја бактерија у лумену црева којима се амебе иначе хране. Аминогликозид **паромомицин** поседује директно амебицидно дејство под условом да се при-мени орално. Антибиотици се користе у лечењу амебијазе само уколико се остали амебициди не могу применити (на пример због алергије).

Табела 35. Дозе најчешће коришћених амебицида

лек	индикација	НАЧИН ПРИМЕНЕ	доза	дозни интервал
Метронидазол	Амебни апсцеси и инфестација зида црева амебама	орално	750 mg	8 часова
Дилоксанид-фуроат	Цистичне форме амеба у лумену црева	орално	500 mg	8 часова
Хлорокин	Амебни апсцес	орално	500 mg	24 часа

ТРИХОМОНИЈАЗА

Трихомонијаза је врло честа генитална инфекција иза-звана протозоом Trichomonas vaginalis. Одлично реагује на седмодневну примену метронидазола (250 mg/8 часова, орално) или на само једну дозу тинидазола од 2 грама. Увек треба лечити оба сексуална партнера истовремено, без обзира што један од њих можда нема симптоме!

ЛАМБЛИЈАЗА

Giardia lamblia је протозоа која насељава дуоденум и ства-ра диспептичне тегобе. Осетљива је на метронидазол који треба примењивати 7 дана (250 mg/8 часова, орално), и на тинидазол, који се примењује у само једној оралној дози од 2 грама. Терапија се обично понавља после 4-6 недеља.

Нитазоксанид је синтетски лек који повољно делује на дијареју коју узрокује Cryptosporidium parvum или Giardia lam-blia. Користи се код деце, у виду оралног препарата, који се примењује 3 дана. C. parvum и G. lamblia се налазе у води бунара и базена за пливање, одакле доспевају у дигестивни тракт деце. Код деце изазивају хроничну дијареју која може успорити раст, изазвати малнутрицију, па чак довести и до смрти. Нитазоксанид је тренутно једини лек који делује на C. parvum, на срећу са великом ефикасношћу.

Нежељена дејства овог лека су блага и пролазна, углавном на дигестивном тракту: повраћање, бол у трбуху и дијареја.

ЛАЈШМАНИЈАЗА И ТРИПАНОЗОМИЈАЗА

Лајшманијаза је инфекција протозоама из рода Leish-mania. Резервоар инфекције су пси и глодари, са којих лајш-манију на човека преносе сићушни комарци из рода Phlebo-tomus. Постоје две форме болести: кожна и висцерална. Кожна форма се огледа у настанку улкуса, а висцерална (назива се “кала-азар”) у увећању јетре и слезине са запаљењским синдромом.

Трипанозомијазу изазива протозоа Trypanosoma. У Афри-ци ову болест преносе “це-це” муве, а у Јужној Америци стени-це. Афричка форма болести има две фазе: у првој, *хемолим-фатичко*ј фази, болест личи на друге системске инфективне болести, а у другој фази долази до захватања мозга, са пос-паношћу и менталним пропадањем (тзв. “**болест спавања**”). Јужноамеричка форма болести се одликује лимфаденопатијом и дуготрајним фебрилним стањем (Шагашова болест).

За лечење лајшманијазе користе се органска једињења петовалентног антимона: ***натријум стибоглуконат*** и ***меглу-мин антимонат***. Она се везују за сулфхидрилне групе макро-молекула паразита, ометајући њихову функцију. Једињења антимона се због иритабилног дејства на желудачну и цревну слузокожу примењују само парентерално. Не метаболишу се у организму, већ се неизмењена излучују урином (време полу-елиминације је око 24 часа).

Натријум стибоглуконат и меглумин антимонат се кори-сте за лечење и висцералне, и кожне лајшманијазе. За лечење висцералног облика болести користи се као лек првог избора антигљивични препарат **амфотерицин Б** (липозомални препа-рат), који је мање токсичан од једињења антимона. Уместо амфотерицина Б може се применити интрамускуларним путем

пентамидин. Пентамидин омета функционисање DNK, RNK и синтезу протеина паразита. Токсичност пентамидина се огледа у оштећењу тубула бубрега, ћелија јетре и цитопенији у периферној крви.

Нови лек за висцералну лајшманијазу који је ефикасан, јефтин и са мало нежељених дејстава је ***милтефосин***. Милте-фосин је аналог фосфохолина који омета функционисање мем-бране паразита и преношење сигнала преко ње. Излечење уз помоћ оралне примене милтефосина током 4-6 недеља се постиже код 97% пацијената. Нежељена дејства се састоје од гастроинтестиналних тегоба и пролазног пораста креатинина у серуму.

Нежељена дејства једињења антимона су оспа са сврабом, панкреатитис, оштећење јетре и анафилактоидна реакција.

За лечење **трипанозомијазе** користе се пентамидин и сурамин у *првој* линији, а затим једињења арсена, ефлорнитин, нифуртимокс и бензнидазол.

Пентамидин се користи за лечење инфекције са Trypano-soma brucei gambiense, а сурамин за лечење инфекције са Trypanosoma brucei rhodesiense.

Сурамин доводи до угинућа трипанозома, још увек недо-вољно познатим механизмом. Не може се апсорбовати из га-строинтестиналног тракта, па се примењује само интравенски. Везује се за протеине плазме веома чврсто, и због тога задржава у крви месецима, Не продире у централни нервни систем. Не метаболише се, већ се веома споро излучује урином. Накупља се у ретикулоендотелијалним ћелијама.

Сурамин је активан само против афричких трипанозома, док на јужноамеричке не делује. Код одмакле болести, користи се увек у комбинацији са једињењима арсена.

Код осетљивих особа, интравенска примена сурамина је праћена мучнином, хипотензијом и губитком свести. После дуже примене може изазвати периферну неуропатију и албу-минурију.

Ефлорнитин инхибира ензим орнитин декарбоксилазу, чиме је ометена синтеза полиамина у паразитима. Као и сура-мин, ефлорнитин се примењује интравенски. Не везује се за протеине плазме, па се брзо излучује урином као неизмењен лек (време полу-елиминације је свега 3 часа). Добро продире у централни нервни систем. Користи се за лечење афричке форме трипанозомијазе и то само Trypanosoma brucei gambiense. Највећа нежељена дејства су анемија и леукопенија.

Једињења арсена која се користе за лечење трипанозо-мијазе су ***меларсопрол*** и ***трипарсамид***. Арсен из ових моле-кула се везује за сулфхидрилне групе ензима паразита, и инактивира их. Једињења арсена се примењују интравенски. Пошто добро продиру у централни нервни

систем, користе се за лечење церебралне форме афричке трипанозомијазе. Брзо се елиминишу.

Најзначајнија нежељена дејства једињења арсена су бо-лови у трбуху, *енцефалопатија*, протеинурија, периферна неу-ропатија и оспа. Меларсопрол је мање токсичан од трипар-самида.

Нифуртимокс је супстанца која после своје редукције доводи до стварања слободних радикала. Пошто трипанозоме немају довољно ензима за одбрану од слободних радикала (не-ма каталазе), долази до пероксидације липида и смрти паразита. Лек се добро апсорбује после оралне примене. Брзо се мета-болише; његови метаболити се излучују урином.

Нифуртимокс се користи првенствено за лечење јужно-америчке трипаносомијазе, али се може користити и за афричке форме ове болести. Лечење траје неколико месеци. Лек се до-бро подноси: код малог броја болесника изазива несаницу, конвулзије и миалгију.

Бензнидазол је други ефикасан лек за јужноамеричку трипаносомијазу, који се примењује оралним путем два месеца. У организму ствара слободне радикале и електрофилне мета-болите који се затим везују за макромолекуле паразита и бло-кирају њихове функције. Изазива оспу на кожи, периферни полинеуритис и леукопенију.

ЛЕЧЕЊЕ ШУГЕ

Шугу изазива инсект Sarcoptes scabiei који паразитира у кожи изазивајући несносан свраб. Шуга се лечи наношењем на кожу 25% препарата ***бензил-бензоата*** 3 дана узастопно. Бензил-бензоат није токсичан. Њиме треба премазати целу кожу тела осим врата и главе (јер се тим деловима паразит не насељава). Осим бензил-бензоата може се користити 0.3% ***линдан***, органохлорни инсектицид. После наношења, остави се на кожи 10 часова, па се испере. Његова примена је опаснија, јер уколико се наноси неумерено може се апсорбовати кроз кожу и изазвати конвулзије. У недостатку других лекова употребљава се тради-ционални лек: 5% маст елементарног сумпора. Овај лек се, међутим, мора примењивати знатно дуже од нових лекова: мора се наносити на кожу 8 дана узастопно. Пошто је сасвим нетоксичан, може се примењивати код трудница и одојчади.

Не заборавите: код појаве шуге увек лечити све чланове породице истовремено!

ЛЕЧЕЊЕ ВАШЉИВОСТИ

Вашљивост главе (Pediculus capitis) и вашљивост стидног предела (Phthirius pubis) се лече наношењем посебних шампона на инфестиране регије у току 10 минута, а затим испирањем. Ови шампони садрже или 1***% линдан*** или инсектициде биљног порекла, ***пиретрине и перметрин***. Линдан је токсичнији и мање ефикасан од биљних инсектицида који изазивају само благу иритацију коже. После примене шампона и испирања, косу треба пажљиво ишчешљавати густим чешљем умоченим у 10% раствор сирћетне киселине (како би се отклониле гњиде, тј. јаја и ларве вашију).

Вашљивост тела (Pediculus corporis) се лечи излагањем одеће врелој воденој пари у аутоклаву (или, у ратним условима, у "**српском бурету**") и запрашивањем одеће органохлорним инсектицидом DDT-јем.

ЛЕЧЕЊЕ ХЕЛМИНТИЈАЗЕ

Хелминти могу код човека паразитирати у лумену црева или у ткивима. У лумену црева паразитирају ваљкасти (немато-де) и тракасти црви (цестоде), а у ткивима кончасти црви (фи-ларије) и метиљи (трематоде).

У нашој земљи најчешће нематоде су мала (Enterobius vermicularis) и велика (Ascaris lumbricoides) бела глиста. Знатно ређе се срећу Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis и Anky-lostoma duodenale. Ентеробијус и аскарис се могу успешно излечити ***мебендазолом***, бензимидазолским препаратом који инхибише синтезу микротубула и тако омета преузимање глу-козе у паразите (ентеробијус 100 mg у једној дози, аскарис 100 mg на 12 часова током три дана). Мебендазол се веома мало апсорбује (свега 10% унете дозе) тако да су нежељена дејства ретка (бол у трбуху, дијареја). Мебендазол такође може да се употреби за лечење инфестације анкилостомом и трихиуром.

У истој групи бензимидазола налазе се ***тиабендазол*** и ***албендазол***. Механизам дејства им је исти као код мебендазола; тиабендазол додатно инхибира ензим фумарат-редуктазу, који је неопходан за стварање аденозин-трифосфата (АТР-а). Тиа-бендазол се добро апсорбује из дигестивног тракта, а албен-дазол слабо и варијабилно (апсорпција албендазола се може значајно повећати ако се он узима заједно са масним оброком). Оба лека се метаболишу у јетри, а метаболити се излучују урином.

Тиабендазол (25 mg/кг сваких 12 часова у току 2 дана) осим на ентеробиус и аскарис делује одлично и на трихиуру, трихинелу, стронгилоидес и анкилостому, тако да се може користити за елиминацију поменутих нематода. Данас је тиа-бендазол лек избора само за стронгилоидес и трихинелозу, јер за друге инфестације постоје мање токсични лекови.

Албендазол има најшири спектар дејства. Осим на нематоде на које делује и тиабендазол, албендазол делује и на цисте ехинококуса и цистицеркозу (компликација тенијазе). Данас је албендазол лек избора за ехинококозу (800 mg/дан 28 дана) и неуроцистицеркозу (15 mg/kg/дан 8 дана). Такође, неке врсте метиља (Opisthorchis sinensis, Clonorchis sinensis, Opistor-chis viverrini) добро реагују на албендазол.

Трихинелоза (нематода, Trichinella spiralis, која кратко живи у лумену црева а њене ларве пробијају зид црева и насе-љавају се у попречно-пругастим мишићима) се првенствено лечи применом тиабендазола (25 mg/kg сваких 12 часова, током 3 дана).

Нежељена дејства тиабендазола обухватају неуротоксичне ефекте (главобоља, поспаност, конфузија, халуцинације, тини-тус, парестезије, поремећаји вида), хепатитис, хипергликемију, лимфаденопатију, болове у мишићима и алопецију. Албендазол има мање нежељених ефеката, а мебендазол се одлично подно-си, због мале апсорпције.

Пиперазин доводи до отварања хлорних канала у мем-бранама ћелија нематода, њихове хиперполаризације и пара-лизе. Црви тада бивају елиминисани цревном перисталтиком. Пиперазин се може користити за лечење аскариса и ентеро-бијуса. Примењује се оралним путем и добро апсорбује. Лек се излучује урином. Нежељена дејства пиперазина обухватају гастроинтестиналне тегобе, атаксију, поремећаје вида, хипотонију, па чак и епилептичке нападе.

Пирантел памоат је агониста никотинских рецептора, који доводи до деполаризације и спастичне парализе нематода. Парализани црви бивају избачени перисталтичким покретима црева. После оралне примене, највећи део лека се не апсорбује. Пирантел памоат се може користити за лечење аскаријазе, ентеробијазе и анкилостомијазе. Лек се одлично подноси, и са-мо код врло малог броја пацијената изазива вртоглавицу и по-спаност.

Тракасте црве (пантљичаре, цестоде, метиљ) је најбоље лечити ***празиквантелом***. Осим на цестоде, празиквантел одлично делује на шистосомијазу. Повећава пермеабилитет омотача црва за калцијум тако да се његова мускулатура прво контрахује а затим паралише. После тога настаје дезинтеграција омотача и смрт црва. За пантљичаре се примењује

једна доза празиквантела (10 mg/kg); ако је у питању Tenia solium, да би се спречила цистицеркоза, два сата после примене празиквантела болесник треба да узме лаксанс (15g $MgSO_4$) и избаци тенију из дигестивног тракта. За шистосомијазу доза је 20 mg/kg сваких 6 часова до укупно 3 дозе.

Празиквантел се добро апсорбује и продире у сва ткива (концентрација у ликвору је 20% серумске концентрације). Ме-таболише се у јетри, а неизмењени лек и његови метаболити се излучују урином (време полу-елиминације је свега око 1 час). Његова нежељена дејства су: главобоља, поспаност, нестабил-ност (неуролошки ефекти), благ хепатитис и коштано-мишићни болови.

За лечење пантљичара некада се користио ***никлозамид***. Међутим, како је чешће од празиквантела изазивао повраћање, чешће је доводио и до регургитације чланака свињске пант-љичаре у желудац и настанка цистицеркозе. Зато га је прази-квантел данас потпуно заменио. Никлозамид инхибира ства-рање АТР-а у процесима анаеробног метаболизма. Таквим деловањем никлозамид доводи до одвајања главе пантљичаре (сколекса) од зида црева, па цревна перисталтика избацује целу пантљичару напоље. Он не уништава јаја пантљичаре. Никло-замид се не апсорбује из гастроинтестиналног тракта, па су му нежељена дејства блага (мучнина, дијареја).

Јетрени метиљ (Fasciola hepatica) се лечи ***битионолом*** (50 mg/kg/дан орално током 5 дана). Механизам дејства је везан за инхибицију ензима фумарат редуктазе, а тиме за смањење ства-рања АТР-а у ћелијама паразита. Лек се примењује оралним путем, а елиминише се урином. Може изазвати дијареју, муку, повраћање, главобољу. Ретко доводи до тинитуса, несанице и повишене температуре.

Филаријаза (Filaria Loa Loa, Brygia malayi, Wuchereria ban-crofti) се лечи ***диетил-карбамазином***. Овај лек мења површину микрофиларија и чини их подложним дејству имуног система домаћина. Одрасле црве постепено убија. Такође омета ствара-ње простагландина, што доводи до вазоконстрикције и отежа-ног ширења микрофиларија. Продире у сва ткива. И неизмењен лек, и његови метаболити се излучују урином. Услед наглог умирања микрофиларија настаје тзв. **Мазотијева** реакција: грозница, слабост, поспаност, главобоља, кашаљ, болови у гру-дима и мишићима. Сам лек изазива благу главобољу, слабост, мучнину и повраћање. Посебна врста филаријазе, чије микро-филарије одлазе у око, онхоцеркијаза (Onchocerca volvulus), се лечи другим леком, ивермектином. ***Ивермектин*** отвара хлорне канале у ћелијама микрофиларија, што доводи до хиперпола-ризације мембране и парализе. То омогућава имуном систему да уклони

микрофиларије. Захваљујући постепеном деловању на микрофиларије ивермектин не доводи до оштећења вида јер је инфламаторна реакција око микрофиларије у оку блага. Зато се он користи за лечење онхоцеркијазе, а не диетил-карбама-зин. И ивермектин може изазвати реакцију налик на Мазоти-јеву услед наглог умирања великог броја микрофиларија.

Ивермектин се примењује оралним путем или поткожно. Већи део лека се после апсорпције елиминише путем жучи. Време полу-елиминације износи 12 часова.

Нежељена дејства ивермектина су блага: свраб, пораст температуре и осетљивост лимфних чворова.

АНТИСЕПТИЦИ И ДЕЗИНФИЦИЈЕНСИ

Дезинфекција је поступак уништавања вегетативних обли-ка микроорганизама при чему споре остају неоштећене. Ако се дезинфекција спроводи на кожи и слузокожама човека, такав поступак називамо антисепсом.

Антисептици и дезинфицијенси су супстанце које не-специфично делују на микроорганизме вршећи денатурацију њихових структурних и функционалних протеина. Они су су-више токсични за ткива да би се примењивали системски, па се зато користе искључиво локално. Према хемијској грађи могу се сврстати у 10 група:

I) Алкохоли. Највише се користи етанол (CH_3-CH_2OH) у концентрацији од 70%. Њиме се врши чишћење коже пре примене ињекције и пре хируршке интервенције (тада се кожа прво очисти бензином, затим алкохолом и на крају препаратом јода).

II) Киселине. Борна киселина (H_3BO_3) се користи као 3% раствор за испирање шупљих органа (мокраћне бешике, вагине, ректума). У виду праха користи се за посипање газа на ранама које су инфициране са Pseudomonas aeruginosa.

III) Феноли. Први од фенола је коришћен обични фенол, познат под називом карболна киселина (C_6H_5OH). Енглески хирург Листер је први почео еру антисепсе (1864. године) управо употребом карболне киселине. Раствор карболне киселине (3-5%) се користи за дезинфекцију инструмената који се не могу стерилисати топлотом и за дезинфекцију подова и зидова. Сличну употребу имају и крезоли (метил-феноли).

IV) Оксидациона средства. Ове супстанце врше оксидацију протеина микроорганизама и на тај начин их денатуришу. Калијум перманганат

(“хиперманган”, $KMnO_4$) се у разблажењу од 1:5000 користи за испирање рана. Водоник пероксид (“хидроген”, H_2O_2) се у виду 3% раствора користи за испирање рана; не само да оксидише микроорганизме, већ ствара пену (због ослобађања кисеоника) која чисто механички избацује нечистоће из ране. Такође делује локално хемостатички. Веома дубоке ране не треба испирати водоник пероксидом јер ослобођени кисеоник може ући у отворене крвне судове и изазвати гасну емболију. У десетоструко већем разблажењу (0,3%) водоник пероксид се може употребити за испирање усне шупљине и орофаринкса.

Једињење сирћетне киселине са водоник пероксидом (персирћетна киселина, CH_3-COOOH) се користи за дезинфекцију предмета.

<u>V) Халогена једињења</u>. То су супстанције које у свом молекулу имају неки халогени елемент (обично јод или хлор). Алкохолни раствор јода (тинктура јода: 6,5г јода + 2,5g калијум јодида + 91g концентрованог алкохола) се користи за чишћење коже пре хируршке интервенције, за премазивање околине ране и за брзу припрему руку хирурга. У новије време за чишћење коже користе се једињења јода са поливинил-пиролидоном, тзв. ***повидон-јод***, раствор и пена. Са препаратима јода треба бити опрезан код мале деце јер ексцесивна апсорпција са коже може довести до хипотиреозе.

Carrel-Dakin-ов раствор (раствор натријум-хипохлорита, NaOCl) се користи за испирање рана. Сличну функцију има и раствор ***хлорамина*** (п-толуолсулфан хлорамид натријум, 0,25-0,5%) који се, осим тога, може користити и за дезинфекцију предмета и подова (1-5%).

<u>VI) Детерџенти</u>. Детерџенти су површински активне материје чији катјонски део продире кроз мембрану микроорганизма и разара је. Катјонски део скоро увек садржи кватернерни азот. ***Бензалконијум хлорид*** се примарно користи за дезинфекцију предмета и подова. ***Октенидин*** дихидрохлорид се користи за дезинфекцију коже пре хируршких и ендоскопских процедура, као и за испирање рана у врло малој концентрацији. ***Полихексанид*** се користи за третман опекотина другог степена и за лечење бактеријске вагинозе.

<u>VII) Сапуни</u>. Механизам дејства сапуна је исти као код детерџената, али је овде део молекуле који продире у мембрану микроорганизма анјон. Сапуни су уствари натријумове или калијумове соли масних киселина. Користе се за прање и дезинфекцију коже пре хируршке интервенције.

<u>VIII) Тешки метали</u>. Сребро нитрат ($AgNO_3$) у концентрацији од 0.1% (Кредеове капи) се са успехом користио за превенцију инфекције ока проузроковачем гонореје; сваком новорођенчету се укапавала по једна кап овог раствора у оба ока. Штапићи сребро нитрата се користе као

каустично средство за отклањање хипертрофичних гранулација у ранама. Сребро припремљено у виду наночестица („***нано сребро***") се у великим разблажењима такође користи за испирање рана.

Сублимат (живин хлорид, $HgCl_2$) се у разблажењу од 1:1000 користи за дезинфекцију предмета и, у недостатку бољих средстава, за брзу дезинфекцију руку хирурга после прања. Једињење живе тимеросал (0,001-0,004%) се користи као презерватив за вакцине и серуме.

IX) Боје. Генцијана виолет је природна боја која се у као 1% раствор користи за лечење резистентне кандидијазе усне дупље новорођенчади (соор). Риванол је акридинска боја која се као 0,1% раствор користи за испирање рана.

X) Алдехиди. Формалдехид и глутаралдехид се користе за дезинфекцију гумених катетера и оптичких инструмената. Инструменти и катетери се ставе у затворен простор заједно са таблетама формалдехида из којих активна супстанца полако испарава. Глутаралдехид се користи у виду раствора (2%) који мора да се алкалинизује (pH око 8) да би се активирао.

ИМУНОМОДУЛАТОРИ (ИМУНОСУПРЕСИВИ И ИМУНОСТИМУЛАТОРИ)

Лекове који смањују активност имуног система називамо имуносупресивима. Потреба за имуносупресијом се јавља при трансплантацији ткива и органа (како не би дошло до одба-цивања) и код појаве аутоимуних болести (када имуни систем болесника своја ткива препознаје као страна). Данас нам је на располагању велики број имуносупресива, али су њихова неже-љена дејства веома озбиљна.

Кортикостероиди. Гликокортикоиди смањују број лим-фоцита у циркулацији (то су углавном Т-лимфоцити) и прои-зводњу антитела против одређеног антигена. Смањује се синтеза интерлеукина, посебно интерлеукина 2. Када је у питању трансплантација, гликокортикоиди имају највише ефекта ако се примене од почетка, пре него што се уопште успостави имуни одговор на страно ткиво. Ако је имуни одговор већ успостављен, дејство им је знатно слабије, али ипак постоји. Нежељена дејства кортикостероида су бројна (видети поглавље о хормонима) после дуготрајне примене. Обично се за имуносупресију користи преднизолон, орално. Кортикостероиди се ретко користе као монотерапија (само код хемолитичке анемије, реуматске полимиалгије и идиопатске тромбоцитопеније); обично се комбинују са другим имуносупресивима,

јер је тада крајњи ефекат много бољи.

Цитостатици. Пошто током имуног одговора долази до експлозивне деобелимфоцита,цитостатицикаолековикојиометајусинтезунуклеинских киселина могу сузбити имуни одговор. За разлику од њихове примене у лечењу малигних ту-мора, где се дају у великим дозама интермитентно, са паузама, као имуносупресиви примењују се у малим дозама, континуирано. Најчешће се користе циклофосфамид (алкилирајући агенс), азотиоприн (про-лек, који се у организму метаболише до активног лека, антиметаболита меркаптопурина) и мето-трексат (антиметаболит, аналог фолне киселине).

Циклофосфамид своју активну групу (хлор-етил-амин) везује за нуклеинске базе у DNK и доводи до грешака приликом репликације. Нежељена дејства су последица његовог основног фармаколошког дејства: неутропенија, тромбоцитопенија, алопеција, хеморагични циститис. ***Азатиоприн***, као прекурсор меркаптопурина, такође омета нормалну синтезу DNK. Меркаптопурин се, као лажни нуклеотид, уграђује у DNK ћелија које се брзо деле тако да при поновној репликацији долази до грешака и смрти ћелије. Меркаптопурин такође оштећује крвне лозе, доводи до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније, а може оштетити и јетру. Такође, азатиоприн се у организму претвара у тиоинозинску киселину, која спречава синтезу инозинске киселине, прекурсора аденилне и гуанилне киселине. Азатиоприн се добро апсорбује после оралне примене; метаболише се у јетри, а метаболити се излучују урином. Време полу-елиминације је око 5 часова. Азатиоприн се користи заједно са кортикостероидима за спречавање одбацивања трансплантата јетре и бубрега, као и за лечење реуматоидног артритиса и Вегенерове грануломатозе. Главна нежељена дејства су супресија костне сржи, гастроинтестиналне тегобе, повећана склоност инфек-цијама и канцерогеност.

Метотрексат је аналог фолне киселине који блокира ди-хидрофолат-редуктазу, смањује синтезу тетрахидрофолне кисе-лине и омета функционисање ензима чији је кофактор метил-тетрахидрофолна киселина. Најважнији ензим из ове групе је тимидилат-синтетаза, чија блокада онемогућава стварање тими-дилата, једног од 4 нуклеотида неопходних за синтезу ДНК. Метотрексат такође доводи до анемије, леукопеније и тром-боцитопеније.

Микофенолат мофетил је новији цитотоксични имуно-супресив који инхибира синтезу гуанозина. Користи се за спречавање одбацивања трансплантата бубрега и срца у првих 6 месеци после операције, често заједно са циклоспорином и кортикостероидима, и за превенцију и лечење

реакције “транс-плантат против домаћина” (енглески “graft-versus-host”) после трансплантације хематопоетских матичних ћелија. Тренутно је ефикаснији од свих осталих имуносупресива за ову индикацију. Од скора се микофенолат мофетил користи и за лечење реума-тоидног артритиса, лупус нефритиса и инфламаторних болести црева. Доводи до оштећења костне сржи и повећава учесталост карцинома коже и лимфног ткива. Добро се апсорбује после оралне примене; метаболише се у јетри до активног облика – микофенолне киселине.

Као што се може приметити, када се примењују цитоста-тици као имуносупресиви, неопходна је једнонедељна контрола крвне слике болесника. Уколико дође до наглог пада броја леукоцита или тромбоцита, индикован је прекид терапије.

Антибиотици (инхибитори калцинеурина). Не тако дав-но, показано је да продукти неких микроорганизама могу имати имуносупресивно дејство. ***Циклоспорин***, пептидни антибиотик (циклични пептид са 11 аминокиселина) растворљив у мастима, блокира диференцијацију Т-лимфоцита у раним фазама успо-стављања имуног одговора. Везује се за протеин цитоплазме, циклофилин; тај комплекс инхибира ензим калцинеурин фос-фатазу, што доводи до смањења синтезе и ослобађања многих цитокина, као што су интерлеукини 2, 3 и 4, интерферон алфа и фактор некрозе тумора. Данас се сматра леком избора у спречавању одбацивања трансплантата (обично заједно са кор-тикостероидима), али се користи и за лечење реуматоидног артритиса, системског лупуса еритематозуса, псоријазе и увеи-тиса. Примењује се интравенски или орално, и око 50% унетог лека се апсорбује; метаболише се у јетри и елиминише преко жучи (доза је 15 mg/kg). Ипак, поседује изразито *нефроток-сично* дејство, па се током терапије мора контролисати урин и ниво креатинина у серуму. Осим тога, изазива хипергликемију, хиперлипидемију, хирзутизам и благ хепатитис. У истој групи антибиотика налази се и новији лек, ***такролимус.*** Механизам дејства и нежељена дејства су му слична као код циклоспорина. Користи се за спречавање одбацивања трансплантата када други лекови затаје, али и у осталим индикацијама за које се користи циклоспорин. Примењује се интравенски или орално.

Инхибитори места везивања рапамицина код сисара (mTOR инхибитори). Место везивања рапамицина код сисара је кључни елемент комплексног сигналног система који регули-ше раст, метаболизам и пролиферацију ћелија. Када се ово место блокира, доћи ће, између осталог, и до блокаде стимула-торног дејства цитокина на лимфоците, што ремети рад имун-ског система. Лекови који блокирају место везивања рапами-

цина су сиролимус, темсиролимус и еверолимус. ***Сиролимус*** се користи сам или у комбинацији са другим имуносупресивима, за превенцију акутног одбацивања трансплантата и за превен-цију и лечење реакције "трансплантат против домаћина" (енгле-ски "graft-versus-host") после трансплантације хематопоетских матичних ћелија. Са сиролимусом су такође импрегниране неке врсте коронарних стентова које се уграђују код тежих облика коронарне атеросклерозе; због антипролиферативног ефекта сиролимус ту спречава запушење стента. **Еверолимус** је исто ефикасан као сиролимус, само има бољу биоискористљивост. **Темсиролимус** се не користи као имуносупресив. Сви инхиби-тори места везивања рапамицина доводе до озбиљне мијелосу-пресије, хепатотоксичности и хипертриглицеридемије.

Талидомид инхибира ангиогенезу, блокира дејство фак-тора некрозе тумора алфа, стимулише Т-лимфоците, повећава стварање интерлеукина алфа и инхибира фагоцитозу. Показао се као веома ефикасан у лечењу мултиплог мијелома. Ефикасан је и у лечењу кожних промена код лупуса, као и за сузбијање нодозног еритема код пацијената са лепром. Талидомид је и веома токсичан: поред тератогеног дејства, повећава склоност за настанак венске тромбозе, изазива периферну неуропатију и хипотироидизам. ***Леналидомид*** је дериват талидомида који има исте ефекте, а мању токсичност (ређе изазива тромбозе, мање је тератоген). Користи се за лечење мултиплог мијелома и мијело-диспластичног синдрома.

Лефлуномид је пролек чији метаболит инхибира синтезу пиримидина. Користи се за лечење реуматоидног артритиса. Делује нефро- и хепато-токсично. У лечењу реуматоидног артритиса користан је и антималарик ***хидроксихлорокин***, који повишава pH интраћелијских органела и тако омета процеси-рање антигена. Хидроксихлорокин се користи и за лечење лу-пуса еритематодеса.

Антилимфоцитни и антитимоцитни глобулини. То су препарати који садрже антитела анималног порекла против лимфоцита из крви или против лимфоцита из тимуса. Користе се за спречавање одбацивања трансплантата, посебно ако су се кортикостероиди показали неуспешним. Како се у крви налазе претежно Т-лимфоцити, антилимфоцитни глобулин пре свега супримира ћелијски имунитет. Нежељена дејства ових препа-рата су анафилактичка реакција, серумска болест и настанак хистиоцитног лимфома на месту вишеструког иницирања гло-булина.

Муромонаб-(CD3) је моноклонско антитело добијено из крви мишева, које се везује за CD3 антиген на Т лимфоцитима. Последица везивања

муромонаба за CD3 антиген је инхибиција активације Т лимфоцита, тако да они губе своју функцију. Лек се користи за спречавање одбацивања трансплантата бубрега, јетре или срца, као и за смањење броја Т лимфоцита у костној сржи донатора (пре трансплантације). Нежељена дејства обухватају едем плућа, повишену температуру, повраћање и ана-филактичку реакцију.

Анти-Rh фактор глобулин. Ако је мајка Rh-негативна а дете Rh-позитивно, приликом порођаја може доћи до мешања крви плода и крви мајке и сензибилизације мајке на Rh-фактор, тј. стварања антитела против Rh-фактора. Ако у следећој труд-ноћи дете буде опет Rh-позитивно, може доћи до оштећења плода антителима мајке и настанка феталне еритробластозе. Да би се спречила сензибилизација мајке, она треба да прими анти-Rh глобулин (хуманог порекла) i.m. у року од 72 часа од порођаја. Антитела против Rh-фактора из овог глобулина облажу еритроците плода који доспеју у крвоток мајке и тако спречавају сензибилизацију.

Имуностимулатори су лекови који појачавају имуни одговор. Користе се за стимулацију имуног одговора код боле-сника са малигним туморима и код болесника са урођеним дефицитом појединих компоненти имуног система.

Тимозин. Тимозин је мешавина пептида добијена екстра-ховањем из тимуса. Примењује се са добрим резултатима код Ди Ђорђијевог синдрома (Di George; аплазија тимуса и недостатак целуларног имунитета), где доводи до сазревања прекурсора Т-лимфоцита).

Интерферони. Постоје три врсте интерферона: α, β и γ. У оквиру имуног одговора обављају многе функције које су још увек недовољно разјашњене. Интерферон α се користи за ле-чење леукемије власастих ћелија, Капосијевог саркома и хро-ничног хепатитиса В и С. Нежељена дејства интерферона α су: синдром сличан грипу, депресија (са суицидалном тенден-цијом), гранулоцитопенија, кардиоваскуларне сметње (хипотензија, хипертензија, аритмије), нефротоксичност и хепатотоксичност. Интерферон β-1b се користи за лечење рецидивантне мултипле склерозе (само ако болесник има бар 2 неуролошка погоршања у последње 2 године) а интерферон γ за лечење хроничних грануломатозних обољења. Нежељена дејства интерферона β су: синдром сличан грипу, иритација на месту ињекције, депресија (са суицидалном тенденцијом), конвулзије, мијелосупресија и менструални поремећаји. На све врсте интерферона могу се јавити алергијске реакције.

Фактор стимулације гранулоцитних и макрофагних колонија (GM-CSF) и фактор стимулације гранулоцитних колонија (G-CSF). То су

цитокини који стимулишу про-лиферацију гранулоцота и макрофага у коштаној сржи. Користе се за обнављање коштане сржи после интензивне цитостатске терапије.

Интерлеукин 2 је цитокин који поспешује пролиферацију, диференцијацију и груписање Т и В лимфоцита, и природних ћелија "убица". Примењује се интравенски код пацијената са AIDS-ом, тумором бубрега или меланомом, уз истовремену примену лимфоцита и ћелија "убица" пореклом од самог болесника, које су претходно држа-не у in vitro условима, и излагане интерлеукину 2. Ефекат овак-ве терапије је још увек скроман. Нежељена дејства интерлеу-кина 2 су грозница, повраћање, умор, црвенило лица, дијареја, отоци и хипотензија.

Левамизол. Левамизол је синтетски лек који активира макрофаге, лимфоците и гранулоците. Клинички се користи за-једно са флуороурацилом у терапији колоректалног карцинома у стадијуму Дјук С (Dukes C; тумор је пробио зид колона све до серозе) јер потенцира дејство флуороурацила. Главно нежељено дејство је појава агранулоцитозе.

BCG-вакцина је сачињена од живих, атенуираних бацила Mycobacterium bovis. Њихов продукт је мурамил-дипептид, који активира Т-лимфоците и природне ћелије "убице". BCG-вакцина је корисна само ако се примени интравезикално за лечење папиларног карцинома мокраћне бешике. После инсти-лације преко уринарног катетера, задржава се два часа пре мокрења. Приликом примене овог лека може доћи до тешке реакције преосетљивости.

Имуноглобулини се такође могу користити као имуно-стимулатори. Ако се изолују из плазме обичних давалаца крви, онда добијамо препарат који у себи садржи антитела на најчеш-ће узрочнике инфекција код човека, и који се обично назива *гама-глобулин*. Ако се имуноглобулини изолују из плазме дава-лаца који су раније прележали неку инфективну болест, или су били вакцинисани против ње, онда добијамо препарат са висо-ким титром антитела против те инфективне болести (тзв. *хипе-римуни глобулин*). Гама-глобулин дајемо болесницима са урође-ним дефицитом хуморалног имунитета, и болесницима са идиопатском тромбоцитопеничном пурпуром или са аутоиму-ном хемолитичком анемијом. Такође се показао корисним у лечењу аутоимуних болести као што је Кавасакијева болест или Гилан-Бареов синдром. Хиперимуни глобулин дајемо пацијен-тима оболелим од тешке форме одговарајуће инфективне боле-сти или за везивање токсина које продукују микроорганизми (нпр. токсина тетануса). Главна нежељена дејства примене имуноглобулина су анафилактичка реакција и хипотензија.

МОНОКЛОНСКА АНТИТЕЛА

Моноклонска антитела настају из групе B лимфоцита (клона) који воде порекло од исте ћелије, тако да су сва анти-тела међусобно иста, и везују се за исти антиген. Моноклонска антитела се класично производе тзв. "хибридома технологи-јом", код које су B лимфоцити који стварају антитело против одређеног антигена (добијени из миша који је имунизован антигеном) фузонисани са ћелијама плазмоцитома које су "бес-мртне". Хибридне ћелије се затим гаје у културама где стварају моноклонска антитела. Савременији начин производње монок-лонских антитела је помоћу генетског инжињеринга, где се прво селекционише бактериофаг који носи ген за моноклонско антитело, а затим он инфицира културе Escherichiae coli, које надаље продукују жељено моноклонско антитело.

Манипулацијом генима може се направити моноклонско антитело које је "**химерно**", тј. садржи антиген-специфични део који је мишијег порекла и антиген-неспецифични део (Fc фрагмент) који је хуманог порекла. Ако је још већи део анти-тела мишијег порекла замењен фрагментима хуманог порекла (у односу на "химерно" антитело), такво моноклонско антитело се назива "**хуманизованим**". И химерно и хуманизовано антитело су мање имуногени када се унесу у организам човека, па изазивају мање алергијских реакција. У даљем тексту следе најзначајнија моноклонска антитела која су до сада ушла у широку упутребу за лечење различитих обољења.

• **алемтузумаб** (хуманизовано антитело), везује се за CD52 на ћелијама B-лимфоцитне леукемије, за чије лечење се користи;

• **цетуксимаб** (химерно антитело) се везује за рецептор за епидермални фактор раста, и користи се за лечење карцинома главе и врата и карцинома колона;

• **бевацизумаб**, хуманизовано антитело које се везује за васкуларни ендотелијални фактор раста – тиме спре-чава ангиогенезу и користи се за лечење метастатског карцинома колона;

• **офатумумаб** је хумано моноклонско антитело које се везује за CD20 молекул на B лимфоцитима, и користи се за лечење хроничне лимфоцитне леукемије;

• **ритуксимаб** је химерно моноклонско антитело које се везује за CD20 молекул на B лимфоцитима (али за друго место у односу на офатумумаб) – користи се за лечење Не-Хоџкиновог лимфома, хроничне лимфо-цитне леукемије и реуматоидног артритиса;

• **трастузумаб** је хуманизовано антитело које се везује за рецептор за хумани епидермални фактор раста; користи се за лечење карцинома дојке;

• **адалимумаб** је хумано антитело које се везује за фак-тор некрозе тумора алфа, па је од користи у лечењу реуматоидног артритиса, Кронове болести, анкилози-рајућег спондилитиса и псоријатског артритиса;

• **цертолизумаб** је хуманизовани Fab фрагмент који се везује за фактор некрозе тумора алфа, па се користи у лечењу реуматоидног артритиса и Кронове болести;

• **етарнецепт** је сложени протеин који се састоји од Fc фрагмента хуманог антитела и рецептора за фактор некрозе тумора алфа; користи се у лечењу реуматои-дног и других артритиса;

• **инфликсимаб** је химерно антитело против фактора некрозе тумора алфа, па се користи за лечење реума-тоидног артритиса, Кронове болести, анкилозирајућег спондилитиса и псоријатског артритиса;

• **базиликсимаб** је химерно антитело које се везује за CD25, тј. за рецептор за интерлеукин 2; користи се за профилаксу акутног одбацивања трансплантата бубрега;

• **даклизумаб** је хуманизовано антитело које се везује за CD25, тј. за рецептор за интерлеукин 2; користи се за профилаксу акутног одбацивања трансплантата бубрега;

• **натализумаб** је хуманизовано антитело против интегрина, тако да омета адхезију леукоцита и њихов излазак у ткиво; користи се за лечење мултипле скле-розе и Кронове болести;

• **омализумаб** је хуманизовано антитело против IgE антитела, и користи се за лечење алергијске астме;

• **тоцилизумаб** је хуманизовано антитело које се везује за рецептор за интерлеукин 6; користи се за лечење реуматоидног артритиса.

ХЕМИОТЕРАПИЈА МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ

Хемиотерапија малигних болести је значајно напредовала последњих деценија, тако да је данас могуће излечити чак 20% свих болесника са малигним обољењима само употребом цито-статика, лекова који заустављају раст и размножавање малиг-них ћелија. Да би се разумео механизам деловања цитостатика, потребно је познавати карактеристике животног циклуса нор-малне и малигне ћелије.

Животни циклус нормалне и малигне ћелије се одвија у 4 фазе. У првој фази, која се означава са G_1, ћелија се припрема за репликацију своје DNK, тако што синтетише све потребне ензиме за тај процес. У следећој, S фази, обавља се репликација DNK, а затим наступа G_2 фаза, у којој се синтетишу сви потреб-ни ензими и остали молекули за митозу, тј. дефинитивну деобу на две ћелије. У митози долази до кондензације хромозома, њиховог раздвајања и дефинитивне деобе ћелије мајке на две ћелије ћерке.

Неке ћелије непрекидно изнова улазе у овај циклус деобе, док друге улазе у фазу мировања, која се означава са G_0. Из фазе мировања само неке ћелије се могу накнадно "пробудити", и започети поново деобу. Такве ћелије називамо ***матичним*** ће-лијама (енгл. stem cells). Код тумора су присутне све три врсте ћелија: дефинитивно диференциране, ћелије које се непрекидно деле и матичне ћелије.

Цитостатици се могу поделити на две групе, према томе да ли је њихово деловање везано само за одређену фазу ћелиј-ског циклуса или не. Они који делују у свим фазама ћелијског циклуса се називају циклус-неспецифичним цитостатицима (нпр. алкилирајући агенси); цитостатици који делују само у јед-ној фази ћелијског циклуса (нпр. винкристин и винбластин који делују само у митози) се називају циклус- или фазно-специ-фични лекови. Код циклус-неспецифичних лекова функција доза-одговор је линеарна, тј. са порастом дозе расте и број убијених малигних ћелија. Код циклус- тј. фазно- специфичних лекова ова функција има плато, тј. стални пораст дозе после извесног времена неће бити праћен порастом броја убијених ћелија.

Кинетика раста малигног тумора

Брзина којом расте малигни тумор зависи од више факто-ра, од којих су најважнији: (1) дужина ћелијског циклуса, (2) брзина којом ћелије умиру и (3) проценат ћелија које су у фази активне деобе. Обично се

брзина раста тумора може представити тзв. Гомперцовом кривом, која има плато. Наиме, тумори расту брже док су мањи, а касније се раст успорава, јер због компромитације васкуларизације тумора долази до све већег умирања његових ћелија. Пошто организам није у стању да се сам избори са малигним ћелијама као што то може са микроорганизмима, применом цитостатика се мора постићи потпуно уништење свих малигних ћелија. Зато се цитостатици користе обично у комбинацијама, и то пулсно, тј. дају се у кра-ћим временским размацима високе дозе, а затим се дозвољава пауза од око 3-4 недеље, како би се пацијент опоравио од нежељених дејстава. Тиме се постиже максималан ефекат на тумор, уз спречавање појаве резистенције малигних ћелија на цитостатике.

Када се примењују комбинације цитостатика, увек се ко-ристе цитостатици са различитим механизмом деловања и са различитом врстом нежељених дејстава које изазивају, како би се постигао највећи могући ефекат са што мање токсичног де-ловања на организам болесника.

Изузетно је важно примењивати одговарајуће дозе цито-статика: примена мањих доза од препоручених смањује изра-зито ефекат лека на тумор, док примена већих доза доводи до неприхватљивих токсичних ефеката на организам болесника.

Резистенција малигних ћелија на цитостатике

Постоји више механизама настанка резистенције малиг-них ћелија на цитостатике. Основни облик резистенције је ди-ректна последица фазе у којој се налази ћелија. На пример, ћелије које се налазе у фази мировања су сасвим резистентне на антиметаболите, јер је њихово дејство најизраженије у С фази ћелијског циклуса. Друга могућност настанка резистенције је локализација ћелија у областима до којих лекови не могу да допру (нпр. у субарахноидалном цереброспиналном простору). Тада једноставно ћелије не реагују на цитостатике, јер и не долазе у контакт са њима.

Међутим, већи значај има тзв. **стечена** резистенција, тј. резистенција као последица излагања тумора цитостатицима. Она се обично карактерише укрштеношћу, тј. после излагања једном леку туморске ћелије постају резистентне на целу групу цитостатика у којој се налази и примењени лек. Најчешћи меха-низам оваквог облика резистенције је претерано велика експре-сија гена који шифрира ***трансмембрански гликопротеин Р***. Гликопротеин Р је уствари трансмембранска пумпа која нор-мално избацује егзогене или ендогене токсине из ћелије. Нормално се ова пумпа налази у ћелијама бубрежних тубула, епителу јејунума и колона, епителу билијарних путева и капиларима мозга и тестиса. Код тумора који буду

изложени деловању цитостатика долази до индукције експресије ове пумпе, услед чега ћелије тумора веома брзо и лако избацују цитостатике, пре него што они испоље дејство на функцио-налне молекуле.

Овакав вид резистенције, где долази до огромне експре-сије гликопротеина P, је посебно чест код примене следећих цитостатика: антрациклински антибиотици, винкристин и вин-бластин, паклитаксел, етопозид, митомицин и пликамицин. Треба знати, да ако се јави резистенција на један од ових цито-статика, практично настаје резистенција на све њих.

Према месту деловања и хемијској грађи, цитостатици се могу сврстати у више група:

Алкилирајући агенси
Антиметаболити
Антибиотици
Биљни алкалоиди
Ензими
Хормони
Остали.

Алкилирајући агенси

У свом молекулу ове супстанце поседују алкил радикале, који се лако везују за азотове атоме у пуринским и пиримидин-ским базама нуклеинских киселина. Најчешће се везују за ***азот на позицији 7*** у пуринском нуклеусу (гуанину). Последица алкилирања гуанина може бити унакрсно везивање 2 ланца DNK, или погрешно упаривање база (гуанин се уместо са цито-зином упарује са тимидином). Такође може доћи до прекида ланца DNK и смрти ћелије.

Алкилирајући агенси делују на ћелије у свим фазама њи-ховог животног циклуса. Зато се, осим за лечење леукемија и лимфома, користе за терапију солидних тумора код којих је ве-лики део ћелија у фази мировања (G_0). Најважније групе алки-лирајућих агенаса су: азотни пликавци, нитрозоуреје, алкил сулфонати, етиленимини и триазени.

Азотни пликавци. Најзначајнији представници ове под-групе су мехлоретамин, циклофосфамид, ифосфамид, хлорам-буцил и мелфалан. Мехлоретамин је био **први** цитостатик који је ушао у општу употребу. Добијен је као *дериват бојног отрова сумпорног пликавца*, 1940-те године. У себи садржи реактибилни циклични *етиленимонијум јон*. Веома се кратко задржава у организму (време полу-елиминације је око 10 минута), метаболише се у јетри, а метаболити излучују у урину. Користи се за лечење Хоџкинове болести, у оквиру MOPP протокола.

Циклофосфамид има најшири спектар деловања од свих алкилирајућих агенаса. После оралне или парентералне при-мене, циклофосфамид се на систему цитохрома P450 претвара у активне метаболите фосфорамид и акролеин. Док је циклофо-сфамид везан за протеине плазме у делу од 15%, његови метаболити су чак у делу од 50% везани за исте протеине. И циклофосфамид, и његови метаболити се излучују у мокраћи, где надражују слузокожу мокраћне бешике, изазивајући *хемо-рагични циститис*. Велике дозе циклофосфамида могу довести до слабљења излучивања воде у бубрезима, а тиме и до *хипо-натремије*.

Ифосфамид се у организму понаша слично као цикло-фосфамид; и он се претвара у активан метаболит. Боље делује од циклофосфамида на карциноме герминативних ћелија и сар-коме. Као и циклофосфамид, ифосфамид изазива хеморагијски циститис; да би се ово нежељено дејство спречило, уз ифо-сфамид се примењује ***месна***, супстанца са тиол (SH) групама, која везује у цитостатик и његове метаболите у мокраћи, онемогућавајући везивање за ћелије прелазног епитела.

Хлорамбуцил је супстанца са бензоловим прстеном, која се користи као палијативна терапија хроничних хематолошких малигнитета (нпр. хронична лимфоцитна леукемија). Мелфалан је аминокиселински дериват мехлоретамина. Користи се у палијативној терапији карцинома оваријума, дојке или мул-типлог мијелома.

Нитрозоуреје. Ови лекови су најчешће липосолубилни (ломустин – CCNU, кармустин – BCNU, семустин – метил-CCNU), што им омогућава да лако продиру у централни нервни систем и тамо постигну високе концентрације. С друге стране, они су врло хемијски нестабилни, и лако се разграђују на хлоретил диазохидроксид и изоцијанат ($T_{1/2}$ = 10 минута), активне метаболите који врше и алкилацију и карбамоилацију DNK туморских ћелија. Због брзе разградње, ови лекови се не могу примењивати орално. Користе се за лечење примарних ту-мора мозга (астроцитоми, олигодендроглиоми). Њихово кара-ктеристично нежељено дејство је плућна фиброза.

У нитрозоуреје спада и стрептозоцин, хидросолубилна супстанца. Она селективно у ћелијама острваца панкреаса доводи до недостатка никотинамид аденин динуклеотида (NAD). Зато се користи за лечење тумора бета-ћелија панкреаса (незидиобластоми). Примењује се само интравенски, и брзо разграђује ($T_{1/2}$ = 10 минута). Може оштетити *тубуле бубрега*.

Темозоломид је још један алкилирајући агенс који одлично продире у централни нервни систем. Користи се за лечење *примарних тумора мозга,*

а његова ефикасност се испи-тује у лечењу метастаза у мозгу и метастатског меланома. Знат-но *боље се подноси* од ломустина, кармустина и семустина.

Алкил-сулфонати. Једини представник ове групе који се користи у пракси је <u>бусулфан</u>. Примењује се оралним путем; добро се апсорбује, али се брзо разграђује ($T_{1/2}$ = 5 минута), тако да се метаболити излучују у урину. Користи се за палија-тивно лечење *хроничне мијелоидне леукемије*.

Етиленимини. Представник ове групе који се користи клинички је <u>тиотепа</u>. Тај лек се *директно уноси у мокраћну бе-шику* кроз уретрални катетер, ради лечења мултифокалног карцинома бешике.

Триазени. <u>Дакарбазин</u> је једини представник са клинич-ким значајем. Он врши метилацију DNK и RNK ћелија тумора. После оралне примене, лек се прво дистрибуира ($T_{1/2}$ = 19 ми-нута), а затим метаболише и елиминише ($T_{1/2}$ = 5 часова) тубу-ларном секрецијом. То је најбољи лек за борбу *против мета-статског меланома* (изазива ремисију код 20% болесника), а користи се и за саркоме и Хоџкинову болест.

Антиметаболити

Антиметаболити су структурни аналози природних моле-кула који учествују у синтези DNK и RNK. Они делују тако што се такмиче са природним молекулима око активних места на ензимима, или једноставно потпуно замењују природне молекуле у процесу синтезе. Зато су најактивнији у S – фази, и практично не делују на туморске ћелије које су у фази мировања. Користе се за лечење малигних тумора који имају велику фракцију ћелија у фази раста, што су заправо углавном хематолошка малигна обољења. Могу се сврстати у три подгрупе: *аналози фолата* (метотрексат), *аналози пурина* (меркаптопурин, тиогванин, флударабин, кладрибин, пентостатин) и *аналози пиримидина* (5-флуороурацил, капецитабин – који се метаболише у 5-флуороурацил, цитарабин, гемцитабин).

Метотрексат. Метотрексат компетитивно инхибира вези-вање фолне киселине за ензим дихидрофолат-редуктазу. Тиме се спречава стварање тетрахидрофолне киселине, а од ње даље и N^5,N^{10} – метилентетрахидрофолне киселине (леуковорин, фо-линска киселина), неопходног кофактора за синтезу тимиди-лата, пурина, метионина и глицина. Метотрексат се добро апсорбује после оралне примене, и у делу од 50% везује за про-теине плазме. Елиминација се обавља у 3 фазе: прва дистри-буциона, почетна и касна елиминациона фаза. Лек се излучује преко бубрега, гломеруларном филтрацијом и тубуларном секрецијом.

Интересантно је да се метотрексат нагомилава у ћелијама тумора у

облику коњугата полиглутамата, чиме је обезбеђено продужено дејство лека.

Метотрексат се користи за лечење акутне лимфобластне леукемије, Буркитовог лимфома и хориокарцинома. Може се применити и интратекално (у субарахноидални простор), за превенцију појаве менингеалних метастаза код акутне лимфо-бластне леукемије.

Специфично акутно нежељено дејство метотрексата је *оштећење бубрежних тубула*; дуготрајна примена доводи до цирозе јетре. Ако се метотрексат предозира, пацијент се може спасити од нежељених ефеката применом *фолинске киселине*.

Пробенецид, салицилати и сулфонамиди инхибирају тубуларну секрецију метотрексата у бубрегу.

Пеметрексед и **пралатрексат** такође инхибирају дихидрофолат-редуктазу, при чему пеметрексед још блокира и тимидилат синтетазу. Пеметрексед се користи за лечење не-ситноћелијског карцинома плућа, а пралатрексат за рефрактерни Т-ћелијски лимфом. Пеметрексед и пралатрексат се примењују заједно са фолном киселном и витамином B_{12}, како би се спречио токсични ефекат на костну срж.

Тиогванин. Тиогванин је про-лек, који се под дејством хипоксантин гуанин-фосфорибозилтрансферазе (HGPRTаза) претвара у тиогуанозин монофосфат. Та супстанца даље прела-зи у тиогуанозин трифосфат, активни облик лека који се угра-ђује у DNK или RNK, и доводи до *погрешног кодирања* про-теина. Тиогванин се споро апсорбује; метаболише се у јетри, а метаболити се излучују у урину (за 24 часа излучи се око 40% унетог лека). Најбоље делује на *акутну мијелоидну леукемију*.

Меркаптопурин. Механизам дејства меркаптопурина је веома сличан механизму дејства тиогванина; и он се мора акти-вирати под дејством хипоксантин гуанин – фосфорибо-зилтрансферазе. Лек се примењује орално. Око 20% лека у плазми је везано за протеине, и лек не продире у централни нервни систем. Метаболише се под дејством ензима ксантин-оксидазе. Време полу-елиминације износи свега 20-так минута. Меркаптопурин се користи за лечење *акутних леукемија*, пре свега лимфобластне.

Флударабин је сродан антивирусном леку видарабину. У ћелијама се претвара у активни метаболит 2-флуоро-ара-адено-зин трифосфат, који инхибира DNK полимеразу, кључни ензим у синтези DNK. Користи се за лечење *хроничне лимфоцитне леукемије*.

Пентостатин инхибира ензим ***аденозин деаминазу***, који учествује у разградњи аденозина. Услед блокаде тог ензима, на-купљају се аденозин

и дезоксиаденозин трифосфат, који делују токсично на лимфоците. Пентостатин је врло ефикасан у лече-њу *леукемије власастих ћелија* (ремисије код 90% пацијената). У исту сврху се користи и **кладрибин**.

Гемцитабин се у ћелијама претвара у активни метаболит дифлуоро-деоксицитидин трифосфат, који омета синтезу DNK. Примењује се у интравенској инфузији, за лечење *карцинома панкреаса* који је метастазирао, као и за микроцелуларни кар-цином плућа.

Цитарабин после преласка у трифосфатни облик инхи-бира DNK полимеразу туморских ћелија. Активан је против акутне мијелоидне леукемије. Примењује се интравенски, и брзо метаболише ($T_{1/2}$ = 10 минута) до урацил арабинозида, ко-ји се излучује у урину.

Флуороурацил (5-флуороурацил) се у ћелијама тумора претвара у активни метаболит 5-флуоро-2`деоксиуридин-S`-фосфат, који затим инхибира ***тимидилат синтетазу***, ензим који синтетише тимидилат (dTMP), неопходан за стварање DNK. У тој реакцији кофактор је *фолинска киселина*, која пос-пешује и дејство флуороурацила. Флуороурацил се примењује интравенски, и брзо се метаболише у јетри ($T_{1/2}$ = 10 минута); свега 20% лека се излучи путем урина.

Флуороурацил се користи пре свега за лечење карцинома дојке и гастроинтестиналних карцинома. У виду крема се користи локално, за лечење премалигних кератоза коже.

Капецитабин је орални про-лек, који се у ћелијама прет-вара у 5-флуороурацил. Користи се као и флуороурацил, за ле-чење карцинома дојке и метастатског карцинома колона, али само када пацијенти нису реаговали на класичну терапију. Код једног броја болесника који примају овај лек настаје болна, црвена оспа на длановима и табанима.

Азацитидин је нуклеозидни аналог цитидина. Користи се за лечење акутне мијелоидне леукемије и мијелодиспластичних синдрома. После фосфорилације се инкопорира у RNK и омета њено функционисање.

Антитуморски антибиотици

Ови лекови су добили назив антибиотици, јер су откри-вени у природи као производи микроорганизама, које они кори-сте за одбрану од других бића. Антибиотици се интерпонирају (***интеркалирају***) између две суседне базе DNK (посебно изме-ђу гуанина и цитозина, и гуанина и тимина), што онемогућава даље нормално функционисање DNK. Осим тога, они инхиби-рају DNK топоизомеразе I и II (видети уоквирени текст о топо-изомеразама). Највише коришћени антитуморски антибиотици су доксорубицин, даунорубицин, идарубицин, блеомицин, ми-томицин,

дактиномицин и пликамицин.

Доксорубицин и даунорубицин су производи бактерије Streptomyces peucetius. Док даунорубицин повољно делује само на *акутне леукемије*, доксорубицин има веома *широк спектар* деловања на различите малигне туморе. Доксорубицин се зато неупоредиво више користи у пракси. Пошто има својство да ствара слободне радикале, доксорубицин испољава специфичну *кардиотоксичност* (аритмије, негативно инотропно деј-ство), и може поново изазвати упалну реакцију на местима која су претходно била изложена јонизујућем зрачењу (енгл. "radiation recall" реакција). Због његове изразито црвене боје, мокраћа болесника који га примају ће бити црвенкаста, и може доћи до хиперпигментације лежишта нокта, као и прегиба коже.

Доксорубицин се примењује интравенски. Метаболише се у јетри до коњугованих метаболита, који се излучују у жучи.

Идарубицин се од даунорубицина и доксорубицина разликује само по недостатку једне метокси групе. По свему је сличан доксорубицину, сем што је више липофилан и што нешто јаче делује.

Блеомицин је гликопептидни антибиотик, који одлично делује на узнапредовале карциноме тестиса. Примењује се па-рентерално. Блеомицин инактивира ензим блеомицин хидро-лаза, који се налази у готово свим ткивима, осим у плућима и кожи. Зато блеомицин испољава озбиљна нежељена дејства у тим ткивима (***фиброза плућа***, задебљање коже, хиперпигмен-тација). Многи пацијенти реагују повишеном телесном темпе-ратуром на примену блеомицина.

Митомицин се после продирања у ћелију тумора акти-вира процесом редукције. Примењује се интравенски, и не про-дире у централни нервни систем. Користи се у палијативној те-рапији карцинома желуца, панкреаса и колона.

Дактиномицин је антибиотик активан против тумора код деце: Вилмсовог тумора, Јуинговог саркома и рабдомиосар-кома.

Пликамицин (митрамицин) се углавном не користи за сузбијање малигних тумора, већ за лечење тешке хиперкал-цемије. Он има јединствено својство да инхибира ресорпцију кости, и тако снижава ниво калцијума у серуму.

Цитостатици биљног порекла

Постоји више врста цитостатика биљног порекла, и сви се одликују значајном токсичношћу.

Алкалоиди из биљке *Vinca rosea* (**винкристин, вин-бластин и**

винорелбин) делују тако што се везују за *тубулин*, протеин који гради микротубуле, и спречавају његову уградњу у митотско вретено. На тај начин они ***спречавају митозу*** малигних ћелија, а тиме и раст тумора. Ови лекови се мета-болишу у јетри, и излучују путем жучи. Винкристин се користи за лечење акутне лимфобластне леукемије, Хоџкинових и не-Хоџкинових лимфома и солидних тумора код деце. Винбластин успешно делује на карцином тестиса, а винорелбин на узна-предовали не-микроцелуларни карцином плућа. Винкристин специфично изазива ***неуропатију*** (јер су микротубули потребни и за аксонски транспорт).

Етопозид и тенипозид су токсини из биљке *Podophyllum peltatum* који инхибирају ензим топоизомеразу II, што спречава синтезу DNK, а тиме и деобу малигне ћелије. Етопозид добро делује на туморе герминативних ћелија *тестиса и оваријума*, лимфоме, микроцелуларни карцином плућа и акутне леукемије. Тенипозид је најкориснији у лечењу акутне лимфобластне *леукемије*.

Паклитаксел и доцетаксел су полусинтетски деривати природних супстанци из биљке *Taxus baccata*, који такође ометају функционисање митотског вретена, али нешто друга-чијим механизмом од алкалоида из биљке Vinca rosea. Осим тога, они индукују апоптозу малигних ћелија. Паклитаксел се превасходно метаболише у јетри; врло мала количина лека се излучује у урину. Оба лека су активна против карцинома дојке, плућа, оваријума и главе и врата. Специфична токсичност се огледа у настанку ***периферне неуропатије***.

Из биљке *Camptotheca acuminata* изолован је алкалоид камптотецин, чији полусинтетски деривати **иринотекан** и **топотекан** инхибирају топоизомеразу I, и тако спречавају репликацију DNK у малигној ћелији. Топотекан се користи за лечење узнапредовалог карцинома *јајника*, а иринотекан за лечење метастатског карцинома *колона*.

Ензими

Л-аспарагиназа је ензим бактеријског порекла, који раз-грађује л-аспарагин на аспартат и амонијум. Када се примени интравенски код болесника, он остаје у крвотоку и доводи до недостатка аспарагина. Пошто ћелије *акутне лимфобластне леукемије* не могу саме да синтетишу аспарагин и зависе од аспарагина из крви, оне остају без те аминокиселине, и не могу да се деле.

После инфузије, лек се задржава у крви дан-два. Посте-пено га разграђују серумске протеазе и фагоцитирају ћелије ретикуло-ендотелијалног система. Аспарагиназа може изазвати тешке алергијске

реакције, оштећење јетре (тежак хепатитис код око 5% пацијената), поспаност, конфузију, панкреатитис (5-10% пацијената) и хипергликемију. Међутим, аспарагиназа не делује токсично на костну срж, тако да се може комбиновати са другим цитостатицима.

Хормони

На туморе чији раст зависи од дејства хормона може се доста успешно утицати лековима који се везују за рецепторе хормона (најчешће их блокирају, а понекад претерано активи-рају). Највећи значај у овој групи имају лекови који се везују за рецепторе полних хормона.

Тамоксифен блокира рецепторе за естрогене, тако да може спречити раст карцинома дојке чије ћелије поседују такве рецепторе. Тамоксифен се споро апсорбује после оралне при-мене, и концентрише се у ткивима која имају естрогене рецеп-торе (дојке, оваријуми, утерус). Метаболише се у јетри проце-сима хидроксилације и глукуронидације, а настали метаболити се излучују путем жучи.

Тамоксифен доводи до ремисије карцинома дојке чије ћелије *имају естрогене рецепторе* код 60% пацијенткиња. Ефекат траје око годину дана, а код око 10% жена чак неколико година. Користи се као додатна (ађувантна) терапија код паци-јенткиња у менопаузи, којима је тумор оперативно отклоњен. Лек се добро подноси; изазива валунге (осећај топлоте у лицу и врату праћен црвенилом коже) код 15% пацијенткиња, а понекад и сувоћу вагине. Ретко се јавља бол у костима праћен хиперкалцемијом.

Ароматаза је ензим који у масном ткиву претвара андрогене пореклом из надбубрежне жљезде у естрогене. Захваљујући том ензиму, жене у менопаузи имају довољне ко-личине естрогена, иако су јајници престали са функцио-нисањем. Инхибитори ароматазе (**анастрозол, летрозол, ексе-местан**) могу спречити или успорити раст карцинома дојке код жена у менопаузи, ако ћелије карцинома поседују рецепторе за естрогене. До сада су се користили код болесница које више не реагују на тамоксифен, али су најновије клиничке студије пока-зале да се ови лекови могу користити ***уместо*** тамоксифена, и да су резултати са њима *бољи*: мање рецидива тумора и мање нових тумора. Њихова нежељена дејства су умерене тежине: убрзање остеопорозе, пораст липида у плазми, болови и укоченост зглобова.

Најновији антиестроген који се користи у онкологији је **фулвестрант**, који може да изазове нисходну регулацију естро-гених рецептора, тј. да *смањи њихов број*. Примењује се у виду депо интрамускуларне ињекције, једном месечно, код мета-статског карцинома дојке чије ћелије имају

рецепторе за естроген.

Флутамид блокира *рецепторе за андрогене* хормоне. Примењује се оралним путем, и користи за лечење карцинома простате. Посебно је користан у комбинацији са агонистом гонадотропин-рилизинг хормона, леупролидом. Леупролид на почетку терапије привремено доводи до пораста секреције тестостерона, па флутамид успешно отклања ту нежељену појаву. Флутамид изазива валунге и импотенцију.

Естрамустин је *хибридни* молекул, сачињен од естра-диола и азотног пликавца. Користи се за лечење карцинома простате који више не реагује на терапију само естрогенима. Има иста нежељена дејства као естрогени хормони: осетљивост дојки, гинекомастија, хипертензија, тромбофлебитис.

Леупролид и бусерелин су пептидни аналози гонадо-тропин-рилизинг хормона из хипоталамуса. Када се примењују континуирано, они спречавају ослобађање гонадотропина из хипофизе, доводећи заправо до хемијске кастрације. Користе се за палијативно лечење карцинома простате. Добро се подносе, изазивају једино валунге.

Аналог соматостатина **октреотид** је пептид који може *инхибирати секрецију* инсулина, глукагона и хормона из карци-ноидних ћелија. Зато се користи за лечење метастатских карци-ноидних тумора и карцинома Лангерхансових острваца пан-креаса. Примењује се парентерално, и релативно кратко за-држава у организму (али знатно дуже од соматостатина; $T_{1/2}$ = 1.5 часова). Излучује се путем урина. Као нежељено дејство може изазвати хипогликемију или хипергликемију.

Остали цитостатици

Хидроксиуреа инхибира претварање рибонуклеотида у дезоксирибонуклеотиде, чиме спречава синтезу DNK. Приме-њује се орално, брзо апсорбује, и елиминише великим делом неизмењена преко бубрега ($T_{1/2}$ = 2-3 часа). Хидроксиуреа се користи зе лечење *хроничне мијелоидне леукемије*, како у индукцији, тако и у одржавању ремисије. После дуже примене, изазива хиперпигментацију и хиперкератозу.

Прокарбазин се спонтано оксидише, и притом ствара слободне радикале који оштећују DNK. Такође врши метила-цију гуанина на позицији N7. Лек се брзо и добро апсорбује после оралне примене, а затим метаболише у јетри. Метаболи-ти лека се излучују у урину ($T_{1/2}$ = 10 минута). Добро продире кроз хемато-енцефалну баријеру. Примењује се у комбинованој терапији Хоџкиновог и не-Хоџкинових лимфома, као и за микроцелуларни карцином плућа.

Прокарбазин има велики потенцијал да ступа у *инте-ракције* са другим лековима. Потенцира депресиво дејство се-датива, а примењен са алкохолом може изазвати сличну реак-цију као дисулфирам. Ако се користи заједно са храном бога-том тирамином или са симпатомиметицима, може довести до скока крвног притиска.

Митотан је лек који после оралне примене, и неком-плетне апсорпције, показује тенденцију накупљања у масном ткиву, а посебно у кори надбубрежне жљезде. Када се довољно накупи, он изазива ***некрозу коре надбубрега***, што је користан ефекат код особа које имају карцином коре надбубрежне жљезде. Јако се споро излучује, и изазива летаргију и сомноленцију.

Хексаметилмеламин инхибира синтезу DNK и RNK у ћелијама аденокарцинома *оваријума*, још увек недовољно по-знатим механизмом. После оралне примене добро се апсорбује, метаболише се у јетри и метаболити излучују путем урина.

Цисплатин је неоргански комплекс платине који се везује за N7 позицију гуанина и доводи до унакрсног повезивања две нуклеинске базе, слично као што то чине алкилирајући агенси. Крајњи резултат је ометање репликације DNK. Цисплатин је посебно активан против карцинома *тестиса и јајника*. Овај лек се неколико дана задржава у организму човека после интра-венске инфузије, јер је елиминација преко бубрега спора. Пошто се елиминише преко бубрега, тамо се концентрише и може *оштетити тубуле бубрега*. Такође се накупља у пери-лимфи унутрашњег ува, доводећи до *губитка слуха* на високим фреквенцијама. Забележена је и појава периферне неуропатије.

Карбоплатин је *аналог цисплатина*, који се знатно брже елиминише из организма. Због брже елиминације, његови токсични ефекти на бубрег, унутрашње уво и периферне нерве су знатно ***мањи*** од токсичних ефеката цисплатина. Користи се као и цисплатин, за лечење тумора тестиса и јајника.

Митоксантрон је хемијски сродан антрациклинским антитуморским антибиотицима, тако да се "интеркалира" у ланац DNK, и омета њену функцију. Активан је против леуке-мија, лимфома и карцинома дојке.

DNK топоизомеразе I и II

DNK топоизомеразе су ензими који регулишу су-пер-намотавање хумане DNK. *Топоизомераза I* учеству-је у том процесу тако што прекида један ланац DNK, доводи до савијања целе DNK, а затим репарира преки-нуто место. *Топоизомераза II* прекида оба ланца DNK, доводи до савијања DNK, а затим поново повезује оба ланца.

Топоизомеразе су неопходне за процесе реплика-ције DNK и транскрипције RNK, јер заправо омогућа-вају одмотавање DNK и приступ осталим ензимима неопходним за та два процеса. Пандан хуманим топои-зомеразама у бактеријској ћелији је ензим *гираза*.

Недавно су откривене још две топоизомеразе, које се означавају као топоизомераза III и IV. Сматра се да топоизомераза III има значајну улогу у процесу рекомбинације, док топоизомераза IV омогућава раз-двајање ново-синтетисаних хромозома.

ИМУНОМОДУЛАТОРИ У ЛЕЧЕЊУ МАЛИГНИХ ТУМОРА

Поред цитостатика, лекови који утичу на имунолошки си-стем човека могу такође бити корисни у лечењу тумора. Једну групу таквих лекова чине ***моноклонска антитела*** на специ-фичне протеине на мембрани малигних ћелија. За лечење хроничне лимфоцитне леукемије бета-ћелија, које на себи носе антиген CD52, користи се **алемтузумаб**. То је моноклонско антитело које се везује за антиген CD52 и доводи до лизе ма-лигних ћелија. За лечење фоликуларних не-Хоџкинових лимфома, чије ћелије на себи носе антиген CD20, користи се моноклонско антитело **ритуксимаб**. И алемтузумаб и ритуксимаб се користе само код болесника који су претходно лечени цитостатицима, а на њих нису добро реаговали. **Трасту-зумаб** је хуманизовано моноклонско антитело које се везује за HEP-2 антиген на површини ћелија тумора дојке. Недавно је показано да рана примена овог антитела (већ после одстрањења дојке) може значајно да побољша прогнозу болесница, тј. да продужи преживљавање.

Нежељена дејства алемтузумаба су бројна и озбиљна: неу-тропенија, анемија, тромбоцитопенија, лимфопенија, повећана учесталост инфекција (зато болесници примају антибиотску профилаксу) и *стање налик грипу* током примене лека.

Алемтузумаб се користи у виду интравенске инфузије, три пута недељно, укупно 12 недеља.

Нежељена дејства ритуксимаба су: *стање налик грипу* то-ком примене

лека (тзв. синдром ослобађања цитокина), погор-шање ангине пекторис, аритмије и инсуфицијенција срца. И ритуксимаб се примењује као интравенска инфузија.

Трастузумаб сензибилизује миокард на токсичне ефекте других цитостатика, посебно доксорубицина. Приликом примене у виду интравенске инфузије, овај лек може изазвати *хипотензију, црвенило лица и бронхоконстрикцију*.

Још једно моноклонско антитело које је нашло своје место у терапији малигних тумора је **бевацизумаб**. То је први *антиангиогени* лек, који се везује за васкуларни ендотелијални фактор раста, и тако спречава раст крвних судова у тумору. Смањена прокрвљеност спречава даљи раст тумора, тако да је бевацизумаб одобрен за употребу код карцинома колона са метастазама, као додатак цитостатској терапији. Најчешћа нежељена дејства овог лека су хипертензија и протеинурија, али због свог антиангиогеног ефекта, код неких пацијената може *отежати зарастање рана*, и довести до крвављења или перфорације црева.

Цетуксимаб и панитумумаб су моноклонска антитела која се везују за рецептор за епидермални фактор раста на малигним ћелијама, блокирају га, и тако заустављају раст тумора. Користе се за лечење карцинома главе и врата, и метастатског колоректалног карцинома који има KRAS форму RAS протеина, медијатора пролиферације и диференцијације ћелија.

Пембролизумаб је хуманизовано моноклонско антитело које се везује за PD-1, рецептор програмиране смрти на Т-лимфоцитима, и спречава везивање лиганада PD-L1 и PD-L2 за тај рецептор. Ове лиганде иначе стварају туморске ћелије, које на тај начин доводе до апоптозе Т-лимфоцита и слабљења имуног одговора. Пембролизумаб спречава ово имуносупресивно дејство тумора, и тиме спречава његово ширење, односно метастазирање. Због оваквог механизма дејства, пембролизумаб има веома широк спектар дејства, тј. користи се за лечење више врста малигних тумора: плућа, бубрега, меланома, тумора главе и врата, Хоџкиновог лимфома. итд. Главна нежељена дејства пембролизумаба су аутоимуне упале различитих органа – плућа, колона, јетре, бубрега, коже, итд.

Левамисол је антипаразитарни лек који појачава одбрамбене функције Т-лимфоцита. Ако се примени заједно са флуороурацилом код пацијената који су управо оперисани због карцинома колона, значајно продужава преживљавање. Изазива губитак апетита и синдром сличан грипу.

Интерферон алфа-2b је показао изванредан ефекат код леукемије власастих ћелија, где проузрокује ремисију у око 70% пацијената. Као нежељено дејство изазива повишену тем-пературу и синдром сличан

грипу.

Интерлеукини такође имају своје место у лечењу малиг-них тумора. **Алдеслеукин** је хумани рекомбинантни интер-леукин 2, који појачава цитотоксичност Т-лимфоцита, индукује активност природних ћелија-убица и изазива стварање интерферона гама. Овај лек може изазвати ремисију код око 15% болесника са карциномом ћелија бубрега. Истовремено, алдеслеукин је врло токсичан, јер може изазвати **синдром повећане пропустљивости капилара**, са хипотензијом, еде-мом плућа и повећаним оптерећењем срца.

Талидомид је шездесетих година 20. века био широко коришћен као седатив, да би његова примена била потом нагло прекинута због тератогеног ефекта. Код великог процента деце мајки које су користиле талидомид у трудноћи настала је **фокомелија**, урођена аномалија код које су удови сасвим закржљали. Управо је инхибиторно дејство талидомида на стварање нових крвних судова (ангиогенезу) довело до фоко-мелије. Поред инхибиције ангиогенезе, талидомид има и снажно антиинфламаторно и имуномодулаторно дејство. Од пре неколико година уочено је позитивно дејство талидомида код појединих тумора, па се он данас користи з*а лечење мултиплог мијелома*, обично заједно са дексаметазоном. Тали-домид је веома токсичан; поред тератогеног ефекта, он изазива периферну неуропатију, хипотроидизам и повећава ризик од дубоке венске тромбозе. Зато се данас уз талидомид обавезно прописује и неки од оралних антикоагуланаса. У потрази за подједнако ефкасним, а мање токсичним лековима, синте-тисани су деривати талидомида који задржавају имуномоду-латорно дејство, какав је ***леналидомид***. Он се са успехом кори-сти у лечењу мијелодиспластичног синдрома, код пацијената са делецијом 5q31.

НОВИ ЛЕКОВИ ПРОТИВ МАЛИГНИХ БОЛЕСТИ

Инхибитори тирозин киназе

Иматиниб је блокатор абнормалног ензима тирозин ки-назе, који се ствара у ћелијама хроничне мијелоидне леукемије. Ова врста леукемије има абнормални хромозом 22 који је настао транслокацијом два хромозома (назива се Филаделфија хромозом), и на коме се налази ген који кодира абнормалну тирозин киназу. Иматиниб се користи код болесника са

хро-ничном мијелоидном леукемијом који нису реаговали на претходну терапију интерфероном алфа. Врло је ефикасан: до-води до потпуне ремисије код чак 88% болесника, а код 30% се губе ћелије са Филаделфија хромозомом (цитогенетска ре-мисија).

Овај лек такође добро делује на гастроинтестинални стро-мални сарком, чије ћелије садрже абнормалну тирозин киназу. Та врста тумора иначе не реагује на друге облике терапије.

Иматиниб се добро подноси. Нежељена дејства су: муч-нина, повраћање, едем, грчеви, болови у мишићима, повишена температура и умор. Неутропенија, тромбоцитопенија и оште-ћење јетре се ретко јављају.

Иматиниб се примењује орално и добро се апсорбује. Ме-таболише се у јетри преко изоформе CYP3A4 цитохрома P450, а 25% лека се неизмењено излучује у урину. Случним механизмом као иматиниб делују **нилотиниб и дасатиниб**, па се користе за исте индикације.

Гефитиниб и **ерлотиниб** инхибирају тирозин киназу која је заправо интрацелуларни део трансмембранског рецептора за епидермални фактор раста (rEFR). Они могу довести до ре-мисије узнапредовалог карцинома плућа, под условом да ње-гове ћелије на мембрани имају rEFR. На ове лекове посебно добро реагује бронхоалвеоларни карцином, који испољава по-себно велики број rEFR. Оба лека се добро подносе; изазивају само оспу и дијареју.

Сунитиниб и пазопаниб су инхибитори тирозин киназе везане за васкуларни ендотелијални фактор раста и фактор ра-ста пореклом из тромбоцита, који се користе за лечење локално узнапредовалог или метастатског карцинома бубрежних ћелија. Доводе до појаве црвенила и пликова на длановима и табанима, као и до анемије, леукопеније и тромбоцитопеније.

Сорафениб инхибира серин/треонин и тирозин киназу. Користи се за лечење хепатоцелуларног карцинома и карцинома бубрежних ћелија.

Инхибитори протеазома

Протеазоми су комплекси протеаза у цитоплазми ћелије, *цевастог* облика, који разграђују протеине који су обавили своју функцију или су оштећени. У ове цевчице улазе сви протеини који су обележени једним малим пептидом, нази-ваним ***убиквитин***, а то су баш протеини који су обавили своју функцију или су оштећени. По уласку у цевчице, обележени протеини бивају разграђени до аминокиселина. Помоћу протеазома се тако ћелија ослобађа непотребних протеина.

Бортезомиб инхибира протеазоме малигних ћелија, тако да у њима долази до нагомилавања непотребних протеина и поремећаја нормалних функција, тј. долази до смрти малигне ћелије. Користи се за лечење мултиплог мијелома који није реа-говао на најмање две врсте теапије. Бортезомиб може изазвати периферну неуропатију, супресију костне сржи и реакције преосетљивости.

Деривати витамина А

Третиноин убрзава *диференцијацију* и смањује пролифе-рацију ћелија акутне промијелоцитне леукемије, тако да побољ-шава опште стање пацијената са том болешћу. Користи се за-једно са лековима који делују цитолитички на поменуте ћелије, као што је **арсен триоксид**. Арсен триоксид индукује ремисију код 70% пацијената са акутном промијелоцитном леукемијом, која није реаговала на другу врсту терапије.

Други дериват витамина А, **бексаротен**, селективно акти-вира ретиноидни “икс” рецептор, и тако смањује пролифера-цију ћелија *кожног лимфома Т-ћелија* (нпр. микозис фунго-идес).

Антитела везана са цитостатицима или емитерима јонизујућег зрачења

Овакав вид терапије представља такозвану “циљану” фар-маколошку терапију, где се антитело везује за дефинисано место на малигној ћелији, на коју затим делује “смртоносни товар” који то антитело носи (токсин, цитостатик или радио-емитер).

Ибритумомаб тиуксетан је антитело које се везује за CD20 антиген на ћелијама не-Хоџкиновог лимфома, и које носи ***итријум 90***, чисти *бета емитер* са полу-животом од 64 часа и дометом зрачења од 5 mm. Тај лек доводи до ремисије код 80% болесника који су постали рефрактерни на друге видове тера-пије. Главно нежељено дејство овог лека је супресија костне сржи.

Тоситумомаб је друго антитело које се везује за CD20 антиген, и које носи радиоактивни јод 131. Такође се користи за лечење не-Хоџкиновог лимфома, и испољава исто нежељено дејство као ибритумомаб тиуксетан.

Денилеукин дифтитокс није антитело, већ *хибридни протеин* састављен од дела дифтеричног токсина и дела интер-леукина 2. Он се везује за ћелије које имају рецептор за интер-леукин 2 (CD25), и убија их на исти начин као дифтерични токсин. Користи се за лечење *кожних Т-ћелијских лимфома,*

резистентних на стандардну терапију, чије ћелије имајуСДД25 рецептор. Денилеукин дифтитокс може изазвати алергијске реакције и одложене едеме плућа и екстремитета.

Гемтузумаб озогамицин је антитело које се везује за CD33 антиген, и које носи антитуморски антибиотик ***калихе-мицин.*** Користи се за лечење пацијената старијих од 60 година који имају рецидивантну *акутну мијелогену леукемију*, под условом да ћелије испољавају CD33 антиген. Гемтузумаб озо-гамицин доводи до супресије костне сржи и изазива реакције приликом инфузије у вену.

Нежељена дејства цитостатика

Због свог механизма деловања, цитостатици поседују зна-чајна нежељена дејства на сва ткива у људском организму која се брзо деле. Они заправо делују на та ткива као и на туморе: доводе до смрти једног броја ћелија. Поред тога, поседују и извесна специфична нежељена дејства, која су карактеристична за сваки цитостатик посебно. Добро познавање нежељених деј-става цитостатика је предуслов за њихову правилну примену. Посебно је значајно да лекари опште праксе познају нежељена дејства цитостатика, како би их на време препознали код својих пацијената и адекватно реаговали.

Мучнина и повраћање се веома често јављају код приме-не цитостатика. Могу бити *антиципаторног* карактера (јављају се пре пријема лека), *акутног* карактера (када настају у року од 24 часа од пријема терапије) или *одложени* (када се јављају после 24 часа од пријема терапије). Мада се могу јавити код примене свих цитостатика, мучнина и повраћање се најчешће јављају код примене цисплатина, дакарбазина, циклофосфамида, метотрексата, доксорубицина и митоксантрона.

За спречавање мучнине и повраћања код примене цито-статика са мањим еметогеним потенцијалом користи се пре свега домперидон или неки од фенотиазина, најкасније један сат пре почетка примене цитостатика, и наставља се са његовом применом до 24 часа од примене хемиотерапије. Ако је повраћање антиципаторног типа, индикована је примена лоразепама, а ако је повраћање одложеног типа, треба дати уз домперидон и дексаметазон.

Ако се примењују цитостатици са великим еметогеним потенцијалом, лекови избора за спречавање повраћања су блокатори $5HT_3$ рецептора за серотонин: **ондансетрон, гра-нисетрон, доласетрон и палоносетрон**. Ондансетрон се даје парентерално (32 mg пре хемиотерапије, затим се иста

доза пнавља после 24 часа) или орално (8 mg на свакух 8 часова). Блокатори $5HT_3$ рецептора су ефикаснији ако се дају заједно са дексаметазоном (6-10 mg пре хемиотерапије).

Код примене цисплатина и других најеметогенијих цито-статика, комбинацији блокатора $5HT_3$ рецептора и дексаме-тазона се додаје и *блокатор неурокинин-1 рецептора* **апрепи-тант**, преко којих у организму делује супстанца P. Лек се примењује укупно три дана, почев од момента непосредно пре римене хемиотерапије.

Супресија костне сржи је нежељено дејство свих цитостатика осим винкристина и блеомицина. Анемија се испољава тек после неколико циклуса хемиотерапије, због дугог живота еритроцита у периферној крви (око 120 дана). Насупрот томе, леукопенија достиже максимум од 7 до 10 дана после примене цитостатика, и потребно је затим око 20 дана да дође до опоравка беле лозе. Неки цитостатици (мелфалан, кармустин и ломустин) имају одложени леукопенични ефекат, тако да се најмањи број леукоцита региструје после око 11-14 дана.

Ако број леукоцита падне испод 1 x 10^9/L и појави се повишена температура код пацијента, онда је највероватније дошло до инфекције, па се саветује примена антибиотика са широким спектром деловања. Код лакших инфекција приме-њује се комбинација ципрофлоксацина (орално) и амоксици-лина са клавуланском киселином (орално), а код тежих се дају парентерално цефалоспорини 3. или 4. генерације. Код тежих неутропенија опоравак се може убрзати применом **фактора стимулације гранулоцитно-макрофагних колонија** (GM-CSF, саграмостим) или **фактора стимулације гранулоцит-них колонија** (G-CSF, филграстим). Ови фактори стимулишу пролиферацију и диференцијацију ћелија костне сржи у грану-лоците и макрофаге. Филграстим такође поспешује функцио-нисање зрелих гранулоцита. Нежељено дејство ових фактора раста је ***бол у костима***, због нагле пролиферације ћелија костне сржи.

Алопеција се редовно јавља код цитостатске терапије, али је реверзибилна и не захтева фармаколошки третман.

Упала слузокоже усне дупље са појавом улцерација се најчешће јавља код примене метотрексата, флуороурацила и антрациклина. Она се може спречити добром хигијеном усне дупље и сисањем комадића леда у току инфузије флуороура-цила. Код примене метотрексата, упала слузокоже усне дупље се може скратити и ублажити применом фолинске киселине. Користе се и посебни препарати који облажу улцерације.

Хиперурикемија се јавља као компликација лечења леукемија и лимфома, због великог стварања мокраћне ки-селине. Она се може

спречити адекватном хидрацијом пацијен-та и применом алопуринола, почевши један дан пре примене цитостатика. Алопуринол инхибира ензим ксантин-оксидазу и тиме спречава стварање мокраћне киселине. Међутим, у тежим случајевима, где је оптерећење малигним ћелијама веома ве-лико, боље је применити расбуриказу. **Расбуриказа** је генет-ским инжињерингом произведен ензим урат оксидаза, који мокраћну киселину оксидише у растворљивија једињења. Урат оксидаза не постоји у хуманом организму, али је поседују неки други сисари. Примењена код болесника на хемиотерапији, расбуриказа ефикасно смањује концентрацију мокраћне кисе-лине.

Расбуриказа се даје једном дневно, у виду интравенске инфузије, током 6-7 дана. Време полуелиминације расбуриказе је 20 часова; разграђују је бројне пептидазе.

Нежељена дејства расбуриказе су: алергијске реакције, повишена температура, мучнина и повраћање. Не сме се кори-стити код особа са дефицитом глукозо-6-фосфат дехидрогеназе јер може преципитирати хемолитичку анемију.

Сви цитостатици имају **тератогено деловање** на ембрион и фетус, па се не смеју користити у току трудноће, посебно у првом тромесечју. Они такође **смањују плодност мушкараца и скраћују репродуктивни живот жене**. Међутим, није примећена повећана учесталост абортуса или урођених аномалија код трудноћа које настану после примене цитостатика.

Кардиотоксичност подразумева директно оштећење ћелија миокарда цитостатицима. Немају сви цитостатици зна-чајно кардиотоксично деловање, већ се неки по томе посебно истичу: антрациклини (доксорубицин и даунорубицин). Ток-сични ефекти могу бити акутни и хронични. Акутни токсични ефекти се јављају после болус ињекција антрациклина, и манифестују се као суправентрикуларне тахикардије, смањење Т-таласа у EKG-у или појава коморских екстрасистола. Хронични токсични ефекти се јављају после латентног периода од неколико месеци и манифестују се као кардиомиопатија са инсуфицијенцијом срца. Кардиомиопатија се посебно често јавља ако је болесник примио више од 550 mg/m^2 антрациклина.

Оштећења миокарда која настају после употребе антра-циклина нису реверзибилна, и заснована су на оштећењу мито-хондрија срчаних мишићних ћелија.

Кардиотоксичност препарата антрациклина се може смањити на два начина. Прво, антрациклини се могу при-премити као липозомални

препарати, тј. молекули лека су оба-вијени липидном мембраном која спречава контакт са ткивима која нису циљ терапије. Примећено је да примена липозомал-них препарата цитостатика носи генерално мању токсичност. Друго, може се пре и за време примене антрациклина пацијенту дати лек ***дексразоксан*** (дериват етилендиамин-тетрасирћетне киселине, EDTA) који спречава оксидативно и директно ток-сично деловање цитостатика на митохондрије. Дексразоксан се даје у односу 10:1 са доксорубицином (нпр. 250 mg дексразок-сана на 25 mg доксорубицина).

Токсично деловање на уринарни тракт је карактери-стика цисплатина, циклофосфамида и ифосфамида. Цисплатин пре свега оштећује тубуле бубрега, док циклофосфамид и ифо-сфамид оштећују како тубуле бубрега, тако и епител мокраћне бешике, изазивајући хеморагични циститис. Хеморагички ци-ститис је последица накупљања у мокраћној бешици акролеина, метаболита циклофосфамида и ифосфамида. Осим тога, цикло-фосфамид и ифосфамид доводе до хипонатремије, јер повећа-вају реапсорпцију воде у сабирним каналићима бубрега.

Токсични ефекат цисплатина се може умањити добром хидрацијом болесника уз примену манитола, тако да се повећа-ва проток примарног урина кроз тубуле бубрега. Саветује се инфузија 2,5 L физиолошког раствора у току 12 сати. Осим тога, корисна је истовремена примена тиолног естра ***амифо-стина***, који се везује за слободне радикале (нуспродукте дело-вања цитостатика) и неутралише их.

Токсични ефекат циклофосфамида и ифосфамида на мо-краћну бешику се може умањити истовременом применом **месне,** лека који се везује специфично за акролеин и неутра-лише га. Обично се примењује онолико месне у тежинским је-диницама колико је примењено циклофосфамида.

Оштећење јетре се може јавити код бројних цитоста-тика, јер се они или метаболишу до токсичних метаболита, или су директно токсични за јетрене ћелије. Обично се токсични ефекат манифестује оштећењем хепатоцита (са последичним порастом трансаминаза у серуму), али код примене високих до-за цитостатика може доћи до оштећења и облитерације ситних грана в. портае, што резултује портном хипертензијом. Најизра-женије хепатотоксично деловање имају следећи цитостатици: меркаптопурин, циклофосфамид, аспарагиназа, пликамицин, нитрозоуреје, метотрексат, бусулфан, хидроксиуреја.

Оштећење плућа изазива пре свега цитостатик блеоми-цин. Он се концентрише у плућном ткиву, јер оно има малу количину ензима хидролазе, који разлаже блеомицин. Блеоми-цин делује директно токсично на пнеумоците типа 1 и ендо-телне ћелије плућних капилара.

Као последица деловања блеомицина развија се постепено фиброза плућа.

Оштећење коже и њених аднекса такође изазивају број-ни цитостатици. Флуороурацил, доксорубицин, сунитиниб и метотрексат могу изазвати тзв. синдром шака-стопало, који се манифестује сувим, црвеним длановима и табанима који постепено постају хиперпигментовани. Хиперпигментације и на другим деловима коже могу изазвати бусулфан, блеомицин, метотрексат, тиотепа и флуороурацил. Таксани и блеомицин могу довести до отпадања ноктију.

ТОКСИКОЛОГИЈА

ПОСТУПАК СА ОТРОВАНИМ

Савремено доба је оптерећено постојањем великог броја врло отровних супстанци које су синтетисане (или екстрахо-ване из природних извора) због потреба све развијеније техно-логије. Осим тога, производња и потрошња лекова у свету непрекидно расте повећавајући изложеност људи (посебно де-це) отровним или потенцијално отровним супстанцама. После-дица оваквог стања је стални пораст инциденце тровања свуда у свету, па и у нашој замљи.

У лечењу отроване особе огроман (често и пресудни) зна-чај има иницијална терапија, која се често мора предузети на месту тровања или у првој здравственој установи. Први посту-пак после сусрета са отрованим није постављање тачне дијаг-нозе, тј. идентификација врсте отрова. Она најчешће није ни могућа, а одузела би драгоцено време. Одмах по суочавању са отрованим лекар треба да предузме опште, неспецифичне мере које важе за било које тровање. Прво треба осигурати проход-ност дисајних путева, а затим обезбедити дисање и рад срца (масажом срца, вештачким дисањем). Потом треба обезбедити венску линију и увести уринарни катетер ради праћења диурезе. Сви наведени поступци не би требало да трају више од 30 минута. Наравно, ако је болесник отрован гасом или паром, лечење се започиње тек пошто се отровани изнесе из просто-рије у којој се налазио.

Када се обезбеде основне физиолошке функције, следећи приоритет је спречавање апсорпције отрова. Ако је отров проливен по кожи и оделу, онда треба одећу одмах скинути а кожу опрати водом и сапуном. Ако је отров прогутан (што је најчешћи случај), треба или изазвати повраћање,

или испрати желудац. Оба поступка имају највише ефекта ако се предузму у року од једног часа од уношења отрова, а вреди их спровести до 4 часа од уношења отрова (до 6 часова код опиоида и анти-холинергика, а до 12 часова код салицилата, трицикличних антидепресива и аминофилина).

Повраћање се може изазвати само ако је болесник свестан и ако није отрован каустичним средствима, нафтом и њеним дериватима или отровима који изазивају конвулзије. Најлакше је повраћање изазвати сирупом од ипекакуане (видети поглав-ље еметици).

Испирање желуца се врши увођењем што шире назога-стричне сонде у желудац, а затим наизменичним уношењем и елиминацијом топле воде кроз сонду. Поступак се понавља све док вода која се враћа из желуца не постане потпуно бистра. Ако је болесник без свести, испирање желуца се може вршити тек пошто су дисајни путеви претходно заштићени увођењем ендотрахеалног тубуса са кафом. Испирање желуца је контра-индиковано код болесника отрованих каустичним средствима или петролејом, јер може доћи до перфорације једњака или желуца сондом.

После отклањања отрова из желуца болеснику треба дати активни угаљ (1 g/kg телесне тежине) размућен у води да га прогута или, ако је пласирана сонда, суспензија угља се улије кроз њу. Активни угаљ је заправо посебним поступком активи-ран угаљ добијен анаеробним сагоревањем животињских остатака (костију, лигамената, зглобних капсула). Поступком активирања честице угља знатно повећавају своју површину тако да личе на сунђер. На такве честице апсорбују се молекули отрова и са фецесом бивају елиминисани.

Како би се елиминација отрова из дигестивног тракта додатно убрзала, болеснику треба дати лаксанс. За ову сврху највише се користе осмотски лаксанси (70% сорбитол или $MgSO_4$ - горка со). Уз лаксанс треба дати доста воде да би ефе-кат био још изразитији.

Тек пошто су предузете све претходно наведене мере, ле-кар може да посвети више времена покушају да сазна којим отровом је болесник отрован. Пре свега треба узети у обзир изјаве сведока тровања или најближе родбине; увид у место тровања (кутија од лека, амбалажа отрова) често може указати на решење. Физикални преглед отрованог најчешће не даје много информација: велики број тровања има сличну симптоматологију. Ипак, неки знаци се могу искористити:

1. Миозу могу изазвати антихолинестеразе и опиоиди;
2. Мидријазу изазивају антихолинергици, неуролепти-ци и трициклични антидепресиви;
3. Мирис налик на бели лук имају арсен и фосфор; ци-јаниди миришу

као горки бадем; мирис трулежи се јавља после тровања тешким металима.

4. Тахикардију изазивају антихолинергици, трици-клични антидепресиви, кокаин, цијаниди; брадикар-дију изазивају кардиотонички гликозиди, β-блока-тори, блокатори калцијумских канала и други.

5. Цијанозу централног типа изазивају CO и супстанце које хемоглобин претварају у метхемоглобин (ни-трити, на пример). Ружичаста боја коже прати тро-вање цијанидима који блокирајући ткивно дисање онемогућавају искоришћавање O_2 из оксихемогло-бина.

6. Хипотензију изазивају опиоиди, барбитурати, бло-катори калцијумових канала, неуролептици, анти-депресиви.

7. Хипертензију изазивају кокаин, амфетамин, алка-лоиди ражене главнице, нафазолин и други.

Када отров делује специфично на одређене рецепторе у организму, код отроване особе се могу појавити групе знакова и симптома које одражавају активацију или блокаду тих рецептора у различитим органима. Такве групе знакова и симптома називамо „***мали токсидроми***“. „Мали“ токсидроми су: симпатомиметски (услед активације алфа и бета рецептора симпатичког нервног система), симпатолитички (услед блокаде алфа и бета рецептора), холинергички (услед активације мускаринских рецептора), парасимпатолитички (услед блокаде мускаринских рецептора), опиоидни (услед активације опиоидних рецептора), халуциногени и седативни. Ако отров у свом дејству није толико специфичан да делује само на одређене рецепторе, већ активира или блокира више различитих функционалих протеина на различитим врстама ћелија, оштећења ће зависити од места уласка или изласка из организма, или од места нагомилавања у организму, јер се на тим местима отров налази у највећој концентрацији, па према томе има и највећи штетни ефекат. Симптоми и знаци који том приликом настају одговарају оштећењима органа на уласку, изласку или месту нагомилавања, па говоримо о „***великим токсидромима***“. „Велики“ токсидроми су хепатички (знаци и симптоми оштећења јетре), бубрежни (знаци и симптоми оштећења бубрега), респираторни (знаци и симптоми оштећења плућа), гастроинтестинални и централни (знаци и симптоми оштећења мозга).

Уколико постоје услови, узорке повраћеног садржаја, сто-лице, крви и урина треба послати Националном центру за контролу тровања (лоцираном на Клиници за токсикологију VMA у Београду). У сваком случају треба телефоном консул-товати поменути Центар у погледу даље терапије отрованих; његов телефон је отворен у току 24 часа.

Даље лечење отрованих зависи од врсте отрова. Осим симптоматске терапије којом се лече последице дејства отрова (на пример конвулзије ћемо лечити седативима, инсуфици-јенцију срца кардиотоницима), понекад можемо применити лек који ће неутралисати отров или његов ефекат - антидот.

Антидот код тровања морфином или другим опиоидима је налоксон - лек који се везује за μ-рецепторе и блокира дејство опиоида. Тровање бензодиазепинима се такође може лечити антидотом - блокатором бензодиазепинских рецептора флума-зенилом.

Посебну врсту антидота представљају хелати. Назив су добили од грчке речи кели (κελλι=ћелија), јер својим нуклео-филним радикалима (групама са C, N или O) ухвате и “затворе” атоме метала спречавајући њихово везивање за ткива и олак-шавајући им екскрецију преко бубрега. Хелати се користе за лечење тровања металима и арсеном. Први хелат који је ушао у употребу је **димеркапрол** (димеркаптопропанол). Димерка-прол је прво коришћен за лечење тровања бојним отровом луизитом, који је садржавао арсен. Касније се показао врло корисним и за лечење *акутног* тровања арсеном, живом и оловом. Има доста нежељених дејстава јер се може везати за многе целуларне ензиме и тако их инактивирати (повраћање, саливација, парестезије, посебно тромбоцитопенија и смањење коагулабилности крви). Посебан проблем представља хипер-тензија са тахикардијом коју димеркапрол може изазвати после нагле примене. Мање токсичан од димеркапрола је тио-дериват сукцината: **сукцимер**. Сукцимер је индикован само за лечење деце која у крви имају олово у концентрацији већој од 450 микрограма/L; примењује се орално и ефикасно смањује ниво олова у крви, али остаје нејасно да ли се тиме могу и побољ-шати оштећења на ткивима која су већ настала. Нежељена дејства су ограничена на гастроинтестиналне поремећаје и пораст нивоа трансаминаза (код око 8% пацијената).

Калцијум - динатријум - етилендиамино – тетрасир-ћетна киселина ($CaNa_2$-EDTA) је хелат са посебним афините-том за олово. Користи се за лечење тровања оловом. С обзиром да у извесној мери везује и калцијум, понекад може изазвати хипокалцемију и напад тетаничних грчева. У великим дозама делује нефротоксично.

За лечење тровања гвожђем користи се хелат **деферок-самин**, а за тровање бакром (или за преоптерећење организма бакром у Вилсоновој болести због отежане екскреције преко жучи) хелат **пенициламин**. Дефероксамин осим гвожђа везује и алуминијум (нпр. код нагомилавања алуминијума у хронич-ној инсуфицијенцији бубрега). Примењује се i.m.

или i.v. Ослобађа хистамин (црвенило лица, хипотензија), мокраћу пребојава тамно црвено и делује неуротоксично. Пенициламин је такође веома токсичан; као и димеркапрол оштећује коштану срж и бубреге. Како болесници са Вилсоновом болешћу морају целог живота да примају овај лек, периодична контрола крвне слике и урина је неопходна. Нови хелат, **триентин**, који има висок афинитет за бакар а знатно је мање токсичан од пеници-ламина, се користи само код болесника који не подносе пенициламин.

За тровање органофосфорним инсектицидима и бојним отровима антидоти су **атропин** (блокира мускаринске ефекте отрова) и **оксими** (пралидоксим, обидоксим). Оксими регене-ришу ацетилхолинестеразе које су отрови фосфорилисали и тиме инактивирали. Ефекат оксима је то бољи што су раније примењени од момента када је наступило тровање.

Табела 36. Дозе неких антидота

ОТРОВ	АНТИДОТ	НАЧИН ПРИМЕНЕ	ДОЗА	ДОЗНИ ИНТЕРВАЛ
Бензодиазепини	Флумазенил	i.v.	500 µg	Применити целу дозу у току 5 минута
Бета-блокатори	Атропин	i.v.	0.3 mg	-
	Глукагон	i.v.	5 mg	-
Жива, олово, арсен	Димеркапрол	i.m.	2.5 mg/kg	6 часова
Опиоиди	Налоксон	i.v.	0.4 mg	Понављати на сваких 2 минута до максимално 10 мг
Органофосфорни отрови	Атропин	i.v.	2 mg	30 минута
	Пралидоксим	i.v.	1 g	-
Орални антикоагуланси	Виртамин К, фитоменадион	i.m.	10 mg	24 часа
Парацетамол	Н-ацетил-цистеин	i.v. инфузија	150 mg/kg током 15 минута, затим 50 mg/kg током 4 часа и на крају 100 mg/kg током 16 часова	

Тровањецијанидима(илипредозирањеантихипертензиванитропрусид-натријума) се лечи са неколико антидота. **Хидрокси-кобаламин** (витамин B_{12}) директно везује цијано групу и тако онемогућава њено везивање за ткива. Примена **На-нитрита** претвара хемоглобин у метхемоглобин који има висок афинитет за цијано групу - везује је и тако инактивира. На крају, отровани треба да добију На-тиосулфат ($Na_2S_2O_3$) који потпомаже дејство ензима роданазе у еритроцитима; рода-наза CN-групу претвара у нетоксични тиоцијанат (CSN) који се излучује урином.

На крају, отрованом се може помоћи ако се убрза ели-минација отрова из организма. То се може учинити на неколико начина:

а) **форсирана диуреза** - смањење реапсорпције електро-лита и воде у дисталним тубулима или Хенлеовој петљи доводи до смањења реапсорпције и отрова из примарног урина. Резул-тат је повећање количине урина и повећање количине елимини-саног отрова. Овакав ефекат постиже се применом снажних диуретика Хенлеове петље, посебно фуросемида, уз обилну инфузију физиолошког раствора како би се одржао проток крви кроз бубреге. Додатно повећање излучивања отрова може се постићи применом базе ($NaHCO_3$) или киселине (NH_4Cl или витамин C). Применом базе урин постаје базан, тако да отрови који су слабе киселине у тубулима бубрега буду сасвим дисосовани, тј. пола-рисани; као такви слабо пролазе мембрану тубуларних ћелија, остају у лумену и појачано се излучују урином. Такву форсира-ну диурезу називамо **форсирана алкална диуреза**. С друге стране, ако је отров слаба база, урин треба закиселити приме-ном амонијум-хлорида. У киселом урину отров је више дисосо-ван, што значи да се слабије реапсорбује а више излучује мо-краћом. То је **форсирана кисела диуреза**.

б) **хемодијализа** - хемодијализом се могу отклонити отро-ви мање молекулске тежине који се у телу мало везују за про-теине плазме и ткива, чији волумен дистрибуције није преве-лики, тако да им је концентрација у крви релативно висока. Хемодијализа нарочито има ефекта код тровања литијумом, салицилатима, прокаинамидом, етил и метил-алкохолом и ети-лен-гликолом. Ефекат је сасвим слаб код тровања антидепреси-вима и неуролептицима.

ц) **хемоперфузија** - је поступак пропуштања крви боле-сника кроз цевчице обложене активним угљем. На честице овог угља апсорбују се отрови који имају велике, поларне молекуле. Хемоперфузија је метода избора за одстрањивање отрова при тровању метилксантинима (теофилин, кофеин), барбитуратима (фенобарбитоном), фенитоином, карбамазепином и салицила-тима. Услов за успешно отклањање отрова

хемоперфузијом је да се ради о супстанци чији волумен дистрибуције није превелики, тако да јој је концентрација у крви релативно висока.

ИСПОЉАВАЊЕ ТОКСИЧНОГ ЕФЕКТА

Отрови, као и лекови у супрамаксималним дозама, се ве-зују за макромолекуле ћелија организма човека, и ремете њихово функционисање. Ако су блокирани макромолекули од виталног значаја за ћелију, доћи ће до смрти ћелије, било нагло (некроза) или постепено, процесом апоптозе. У зависности од улоге умрлих ћелија у органу коме припадају, тровање ће се испољити на овај или онај начин.

Оштећење јетре отровом зависи доста од тога да ли се отров у њој метаболише или не. Ако отров сам по себи није много биолошки активан, али се под дејством цитохрома P450 претвара у токсичне метаболите, онда ће највише страдати ће-лије јетре *око централне вене* лобулуса (јер је у тим ћелијама активност цитохрома P450 највећа). Ако је отров сам по себи активан, највише ће страдати ћелије *око портних простора*, јер су оне изложене највећој концентрацији отрова. Ако оштећење јетре није последица директног дејства отрова, већ алергијске реакције на отров или лек, области са умрлим ћелијама ће бити разбацане по јетри.

Када отров делује на бубрег, највише страдају ћелије *проксималних тубула*, које су изложене највећој концентрацији отрова. Губи се њихова функција реапсорпције важних састо-јака крвне плазме, па се у мокраћи могу наћи глукоза, амино-киселине, протеини и протеински цилиндри.

Отрови често оштећују имуни систем човека, смањујући његову отпорност на инфекције. Сви цитостатици и имуносу-пресиви имају такво нежељено дејство, па се приликом њихове примене мора стално контролисати број леукоцита у крви болесника.

У централном нервном систему токсичне манифестације имају пре свега отрови који су липосолубилни, па лако пролазе кроз хемато-енцефалну баријеру (нпр. органски растварачи, инсектициди). Централни нервни систем на отрове реагује прво поремећајима свести (конфузија, поспаност, дезоријентација) и перцепције (илузије и халуцинације), а затим појавом конвулзија.

Табела 37. Лекови, и супстанце које се не користе као лекови, са токсичним деловањем на поједине органе.

Орган	Лекови	Отрови
Плућа	Блеомицин Амјодарон Бусулфан	Сумпор-диоксид Азот-диоксид Озон Паракват Хлор Берилијум Фозген (CoCl2) Кадмијум-оксид
Бубрег	Цисплатин Циклоспорин А НСАИЛ Аминогликозиди Ванкомицин Ифосфамид Ацикловир	Цитринин (микотоксин) Хлороформ Живин хлорид
Јетра	Парацетамол Етанол Халотан Статини Изониазид	Угљен-тетрахлорид Берилијум

ТРОВАЊЕ ГАСОВИМА

Угљен моноксид (CO). Ствара се при сагоревању у усло-вима без довољно кисеоника (затворене собе, гараже). Афини-тет за гвожђе у хемоглобину му је 200 пута већи од афинитета кисеоника. Везује се за хемоглобин и гради карбоксихемо-глобин. Карбоксихемоглобин не преноси кисеоник. Отровани прво постаје конфузан, жали се на главобољу, а затим запада у сопорозно, и на крају коматозно стање. Пошто крв не преноси довољно кисеоника јавља се цијаноза централног типа. Боле-сник умире због застоја срца и престанка дисања. Лечење се састоји од изношења болесника из просторије са CO а затим примене 100% кисеоника преко маске. Ако постоји хиперба-рична комора, болесник се може брже опоравити ако се изложи чистом кисеонику под притиском од две атмосфере. O_2 исти-скује CO из везе са хемоглобином.

Сумпор-диоксид (SO_2). Сумпор-диоксид је индустријски гас који настаје при сагоревању фосилних горива, па су тровања најчешћа код радника у производњи. SO_2 се раствара у слузокожи бронхија и са водом гради

сумпорасту и сумпорну киселину које оштећују епител. Развија се клиничка слика слична акутном бронхитису са спастичном компонентом. Тровање се лечи симптоматски, применом бронходилататора, антибиотика и антиинфламаторних лекова.

Азот-диоксид (NO_2) и озон (O_3) су гасови који изазивају један број индустријских тровања. Тровање азот-диоксидом се најчешће јавља код радника који раде са силажом на пољо-привредним добрима или код особа које раде у близини мотора са унутрашњим сагоревањем. За разлику од SO_2 који оштећује горње дисајне путеве, NO_2 и O_3 изазивају оштећење алвеола и најситнијих бронхиола. Јавља се токсични едем плућа, често после латентног периода од више часова (понекад и 48 часова). Лечење је симптоматско: примена кисеоника и кортико-стероида.

ТРОВАЊЕ ТЕШКИМ МЕТАЛИМА

Тровање оловом. Олово у људски организам најчешће доспева преко гастроинтестиналног тракта, у виду неорганских и органских једињења. Посебно су честа била тровања мале де-це која су стављала у уста играчке обојене бојама на бази олова.

Олово може изазвати акутно тровање ако се унесе одјед-ном у већој количини. Акутно тровање може настати и прили-ком дужег удисања пара бензина у ком се налази органско једи-њење олова: тетраетил-олово. У почетку настају цревне колике, а затим симптоми од стране ЦНС-а: главобоља, инсомнија, ха-луцинације, конвулзије (у тежим тровањима још и кома).

Хронично тровање оловом је много чешће и карактерише се настанком анемије, повременим боловима у трбуху типа ко-лика (тзв. оловне колике), појавом сивкастог руба на гингивама, симптомима од стране нервног система (могу се јавити готово сви симптоми, а најчешћи су иритабилност, тремор, поремећаји меморије и периферна неуропатија) и, ређе, интерстицијалним нефритисом.

Тровање оловом се лечи применом хелата, али само под условом да болесник има симптоме тровања; превентивна при-мена хелата је контраиндикована. Примењују се Ca-Na_2-EDTA (1 g i.v./12 часова током 3-5 дана за одрасле, а 50 mg/kg/дан i.v. код деце) или димеркапрол (300-450 mg/m^2/дан i.m.). Код тежих тровања ова два хелата се заједно примењују.

Тровање живом. Елементарна жива готово да није ток-сична јер се изузетно слабо апсорбује (тако је нпр. народни лек против илеуса била

жива; болесник би попио око стотину грама живе која је понекад својом тежином могла да успостави пролаз кроз дигестивни тракт). Међутим, сва једињења живе, неорганска и органска, су токсична. Ова једињења се налазе у отпадним водама многих индустријских постројења и акуму-лирају се у ткивима неких врста риба. У Јапану је било више тровања живом услед ингестије меса таквих риба.

Акутно тровање живом се пре свега манифестује ирита-цијом гастроинтестиналног тракта (повраћање, мучнина, дија-реја), да би убрзо дошло до оштећења бубрежних тубула.

Хронично тровање се карактерише тубуларним оштеће-њем бубрега, оштећењем базалних ганглија великог мозга (поремећен рукопис, иритабилност, поремећаји личности, атак-сија, хореја, атетоза, тремор) и живиним рубом на гингивама. Пљувачне жлезде се увећавају.

Тровање живом се лечи димеркапролом (3-5 mg/kg i.m./4 часа током 48 часова, затим на 12 часова 10 дана) или сукци-мером. Активни угаљ не вреди давати јер не везује живу.

Тровање арсеном. Арсен се везује за SH-групе многих ензима и структурних протеина, инактивира их и води оштеће-њу функције или смрти. И елементарни арсен и његова једиње-ња (како неорганска тако и органска) су отровни. Велике коли-чине арсена се ослобађају при сагоревању угља и при топљењу руде. Такође, арсен су вековима користили злочинци за трова-ње људи и животиња. Арсен је најотровнији када је тровален-тан (нпр. у гасу арсину: AsH_3).

Арсен делује токсично на нервни систем, костну срж, јетру, респираторни тракт, кожу и бубреге.

Неорганска једињења арсена унета у већој количини доводе до акутног тровања: настаје тежак гастроентеритис, ла-ринго-трахео-бронхитис и шок. Ако се преживи акутни напад, настају депресија костне сржи, енцефалопатија и периферна сензорна неуропатија. Болесник мирише на бели лук.

Органска једињења арсена изазивају само енцефалопатију када се унесу акутно.

Посебну форму акутног тровања арсеном представља тро-вање гасом арсином (AsH_3). Ту доминира акутна хемолиза јер се арсин веже за хемоглобин и оксидише, претварајући се у хемолитички агенс. Услед нагле хемолизе, велика количина хе-моглобина се нађе у плазми, филтрује се у гломерулима и запу-ши бубрежне тубуле. Резултат је акутна бубрежна инсуфици-јенција.

Хронично тровање даје карактеристичну клиничку слику: кожа

постаје хиперкератотична (посебно на длановима и таба-нима), хиперпигментована, коса опада а нокти добијају бели-часте линије (Ми-ове линије). Депресија коштане сржи резул-тује анемијом и бледилом које је местимично прошарано бле-до-црвеним мрљама (услед вазодилатације): тзв. тен млеко и руже. Болесник је кахектичан, пати од сензорне неуропатије, коњунктивитиса и губитка бубрежне функције.

Тровање арсеном се лечи димеркапролом (3-5 mg/kg i.m. на 4 часа током првих 48 часова, а затим сваких 12 часова током 10 дана).

Тровање берилијумом. Берилијум се користи у легурама за израду електричне опреме. У организму се највише везује за ензиме који као кофактор користе магнезијум, и инхибира их. Ако се унесе инхалацијом, берилијум изазива *акутни пнеумо-нитис* праћен едемом плућа. Симптоми се обично јављају по-сле латентног периода од неколико дана. Код дуготрајног уди-сања малих количина берилијума, настаје хронично тровање, које се карактерише појавом *гранулома* у плућима. Временом се развија респираторна инсуфицијенција, а болесници су под већим ризиком да добију карцином плућа.

Ако берилијум дође у контакт са кожом, развија се акутни дерматитис, са црвенилом и настанком пликова.

Код акутног тровања берилијумом треба применити $Ca-Na_2$-EDTA, кортикостероиде и антибиотике.

ТРОВАЊЕ УГЉОВОДОНИЦИМА

Угљоводонике можемо сврстати у три велике групе са токсиколошког аспекта: алифатични угљоводоници са равним и разгранатим ланцима, ароматични и халогени угљоводоници.

Алифатични угљоводоници сачињавају највећи део дестилата нафте: бензина, керозина и растварача. Дестилати нафте су знатно токсичнији ако се аспирирају, него ако се про-гутају. На пример, ако прогута 1 литар бензина, пацијент ће боље проћи него ако је аспирирао 1 мililитар! Приликом аспирације ове супстанце изазивају тешку бронхопнеумонију и едем плућа. Зато је од највећег значаја при третирању боле-сника који су прогутали дестилате нафте не довести до аспирације приликом испирања желуца.

Алифатични угљоводоници при акутном тровању орал-ним путем изазивају мучнину, продиру у централни нервни систем због липосолубилности, и доводе до губитка свести и конвулзија. Сензибилишу миокард на дејство катехоламина, што ствара услов за настанак аритмија.

Код хроничног тровања доминира слика полинеуропатије. Лечење тровања алифатич-ним угљоводоницима је само симптоматско.

Ароматични угљоводоници имају цикличну молекулску структуру. Од њих се највише користе бензен, ксилен и толуен, као растварачи у лепковима за гуму и пластику. Смртоносна доза ових супстанци је 2-5 g/kg телесне тежине, ако су унети инхалацијом или парентерално. После акутног тровања инхала-цијом или ингестијом долази до њиховог продирања у централ-ни нервни систем, и појаве прво еуфорије, потом мучнине, за-магљења вида, тремора, губитка свести и конвулзија. Због сензибилизације миокарда на катехоламине могу настати арит-мије. Лечење је симптоматско, али треба запамтити да је кон-траиндикована примена симпатомиметских лекова.

Када се ове супстанце уносе хронично (најчешће се то дешава код удисања пара лепкова због изазивања еуфорије), оне доводе до *депресије костне сржи* (понекад и леукемије) и иреверзибилног оштећења *малог мозга*, са појавом атаксије, тремора и емоционалне лабилности.

Халогени угљоводоници (угљен-тетрахлорид, трихлорети-лен, хлороформ и други) се углавном користе као органски растварачи и у средствима за чишћење. Смртоносна доза ових супстанци је свега 3-5 ml после оралног уношења или инхала-ције. Пошто су липосолубилни, продиру у централни нервни систем изазивајући конфузију, губитак свести и конвулзије. Ка-рактеристично је да оштећују јетру и бубреге, често после латентног периода од неколико дана. Изазивају центролобу-ларну некрозу у јетри, јер се трансформишу под дејством цитохрома P450 до још токсичнијих метаболита. Такође сензи-билишу миокард на катехоламине, и тиме повећавају склоност за настанака аритмија.

Код хроничног уношења ове супстанце доводе до енцефа-лопатије, са следећим симптомима: губитак памћења, замор, тремор, замагљен вид и губитак периферног вида за боје.

Приликом сагоревања халогених угљоводоника у затворе-ном простору (нпр. у пожару), они се распадају до **фозгена** ($COCl_2$), веома токсичног гаса који изазива акутни едем плућа.

Специфично лечење не постоји.

ТРОВАЊЕ ИНСЕКТИЦИДИМА

Према хемијској грађи инсектициди се деле у три велике групе: органска једињења хлора, инхибитори холинестеразе и инсектициди биљног порекла.

а) Тровање органохлорним инсектицидима (дихлорди-фенил трихлороетан-DDT, линдан, алдрин и други) се каракте-рише стимулацијом ЦНС-а. Ове супстанце спречавају инакти-вацију Na^{+}-канала у мембрани неурона и доводе до тремора и конвулзија. Такође, сензибилишу миокард на про-аритмогено дејство катехоламина. Специфични антидот не постоји.

б) Тровање инхибиторима холинестеразе (видети по-главље о аутономном нервном систему).

ц) Тровање биљним инсектицидима. Биљни инсектици-ди (ротенон, пиретрини, никотин) су довољно липосолубилни да могу да продру у ЦНС. Изазивају стимулацију ЦНС-а која се манифестује тремором, халуцинацијама и конвулзијама. Специ-фичног антидота нема, али се тровање симптоматски лечи антиконвулзивима и седативима. Осим дејства на ЦНС, роте-нон иритира слузокожу дигестивног и респираторног тракта, а никотин доводи до хипертензије, аритмије и неуромишићне блокаде деполаризационог типа (никотин активира рецепторе на неуромишићној плочи и доводи до деполаризације мем-бране; отварају се Ca^{++}- канали, Ca^{++} улази у ћелије и наступа контракција. Ca^{++}-канали се затим спонтано инактивирају, ула-зак Ca^{++} се смањује и ћелије релаксирају. Међутим, пошто никотин остаје везан за рецепторе, мембрана остаје деполаризо-вана и нова контракција не може да наступи: настаје парализа мишића).

Пошто се никотин брзо метаболише, ако болесник прежи-ви прва 4 часа од тровања, прогноза је добра.

ТРОВАЊЕ ХЕРБИЦИДИМА

Данас се најчешће користе две врсте хербицида: хлор-фенокси једињења и бипиридили.

Хлорфенокси једињења (2,4-дихлорофеноксисирћетна киселина и 2,4,5-трихлорфеноксисирћетна киселина) ремете процес оксидативне фосфорилације и оштећују ћелијске мем-бране. Они депримирају ЦНС и доводе до коме праћене екстремном хипотонијом мишића. Крвни притисак опада, и дуго се задржава на ниским вредностима. Оштећење јетре и бубрега се манифестује код оних који преживе фазу коме.

Код дуготрајне изложености овим једињењима повећава се ризик од појаве Хоџкиновог лимфома или саркома меких ткива.

Уз хлорфенокси једињења се често, као продукт раз-градње или нечистоћа настала при процесу производње, налази тетрахлородибензо-п-диоксин (TCDD, **диоксин**). Диоксин више дана после уношења у организам

човека изазива акне на кожи, болове у мишићима који се појачавају при физичкој активности, несаницу, емоционалну лабилност, раздражљивост и губитак либида. У експериментима на животињама је пока-зано његово снажно мутагено дејство.

Од **бипиридила**, паракват је највише коришћен хербицид. Он у плућима инхибира ензим супероксид-дисмутазу, због чега плућни паренхим постаје посебно осетљив на токсично дејство кисеоника. Такође се претвара у редуковану монокатјонску форму, која се затим реоксидише, и у присуству кисеоника ствара супероксидни анјон што оштећује пнеумоците. После оралног уноса одмах настаје иритација дигестивног тракта (крвављење, болови). Стање може почети да се поправља, да би после неколико дана наступио едем плућа који прогредира у плућну фиброзу. Такође долази до оштећења миокарда и јетре. Паракват је изузетно токсична супстанца, јер је смртоносна доза за човека после оралног уноса свега 4 mg/kg.

Терапија тровања је само симптоматска.

ТРОВАЊЕ РОДЕНТИЦИДИМА

Флуороацетат се метаболише у флуор-трикарбонску ки-селину која инхибира Кребсов циклус. Он делује токсично на сва ткива. У акутном тровању јављају се знаци надражаја ЦНС-а (повраћање, ексцитабилност, конвулзије) које следи кома са депресијом дисања. Осим тога, настаје плућни едем. Тровање се лечи применом глицерил-моноацетата (0,5 ml/kg i.v.) или етил-алкохола (0,5 ml/kg 10% раствора). Због екстремне токсичности (смртоносна доза је 50-100 mg), флуороацетат се више не користи као родентицид.

Талијум се доста користио као отров за пацове и мраве. Од уношења отрова до појаве првих симптома обично постоји латентни период од неколико дана. Јављају се знаци оштећења периферног (птоза, парестезије, *болови у екстремитетима*) и централног (тремор, конфузан говор, хореиформни покрети, конвулзије) нервног система. *Коса опада*, кожа атрофише, а на гингивама се јавља плави руб. Смрт наступа услед едема плућа и/или анурије. Осим симптоматске терапије, примењује се орално **пруско плаво** (К-фери-хексацијаноферат) које везује талијум и спречава његову апсорпцију из црева.

Као родентициди се користе и препарати направљени од биљке ***Морски лук*** (Сцила маритима) који су богати кардио-тоничким гликозидима. Тровање оваквим препаратима личи на предозирање кардиотоничких гликозида.

Такође, ***антикоагулантне супстанце*** се користе у отро-вима за пацове. Уношење таквог отрова манифестује се појавом крварења, а болеснику се може помоћи применом К витамина.

ТРОВАЊЕ ЦИЈАНИДИМА

Једињења која садрже цијано групу (CN) се ослобађају у већој количини при индустријској обради метала; језгра ко-штуничавог воћа (нпр. кајсија, јабуке, трешње, брескве, шљиве) садрже гликозиде који у цревима ослобађају цијановодоник. Цијано група инхибира цитохром-оксидазу, тј. прекида ћелиј-ско дисање. Одмах по уношењу болесник дише убрзано, крвни притисак пада, а затим наступају конвулзије и кома. Кожа је карактеристично црвена, и лекар може да осети мирис горког бадема, који потиче од болесника.

Тровање се лечи антидотима: нитритима, хидроксикобала-мином и тиосулфатом. **Натријум-нитрит** се примењује интра-венски, као 3% раствор, брзином од 2.5-5 ml/min. Почетна доза овог лека је 0.39 ml/kg, под условом да болесник има нормалан ниво хемоглобина (140 g/l). Он претвара хемоглобин у метхе-моглобин, који затим везује цијаниде.

Натријум-тиосулфат се такође даје интравенски, као 25% раствор, брзином од 2.5-5ml. Почетна доза овог лека је 1.95 ml/kg, под условом да болесник има нормалан ниво хемо-глобина (140 g/l). Тиосулфат претвара цијаниде у тиоцијанате, који нису токсични.

На крају, болеснику треба дати и **хидроксикобаламин**, који везује цијанид и претвара се у нетоксични цијанокоба-ламин. Доза износи 50 mg/kg.

ЕТИЛ-АЛКОХОЛ

Етил-алкохол (етанол) се налази у различитим пићима ко-ја се добијају врењем а затим дестилацијом материјала биљног порекла са много сложених и простих шећера. Јачина алкохол-них пића се изражава у волумен-процентима (v%), који указују колико милилитара чистог алкохола има у 100мл пића. Тако пиво има 3 - 4 v%, вино око 10 v%, а "жестока" пића око 40 v% чистог етанола. Етил-алкохол прво доводи до ексцитације (услед отклањања кортикалне контроле уживалац алкохола гу-би моралне норме понашања) а затим инхибиције ЦНС-а (пос-паност,

моторна инкоординација, у већим дозама сан и кома). Такође изазива хипогликемију и хипотермију. Механизам деј-ства алкохола још није са сигурношћу утврђен. Смртоносна доза за одраслог човека је 400 ml чистог етанола, дакле око 1L "жестоког" пића.

Алкохол се метаболише у јетри под дејством алкохол-дехидрогеназе. Прво прелази у ацет-алдехид а затим у сирћетну киселину. Дисулфирам спречава трансформацију ацет-алде-хида у сирћетну киселину и тако доводи до накупљања ацет-алдехида. Ацет-алдехид је токсичан и изазива мучнину, повра-ћање и црвенило горњег дела тела. Понекад се дисулфирам даје болесницима који се лече од алкохолизма како би се спречили да поново узму алкохол; ако болесник узме чашицу алкохола док је на терапији дисулфирамом доживеће већ поменуте неже-љене ефекте. Постоји и супстанца која инхибира настајање аце-тил-алдехида из етанола: 4-метилпиразол (фомепизол). Капа-цитет јетре за метаболисање алкохола је врло ограничен и потпуно се засити већ после уношења мале количине алкохола. Без обзира на унету количину, у јединици времена се мета-болише увек иста количина алкохола- онолико колико јетра може да разгради. Такав вид метаболизма који наступа после засићења механизма елиминације назива се метаболизам нул-тог реда. Одрасла особа за један сат може у просеку да разгради 7-10g чистог алкохола.

Тровање алкохолом се лечи пре свега симптоматски. Тре-ба одржавати виталне функције отрованог (вештачко или аси-стирано дисање, инфузије течности ради одржања рада бу-брега, општа нега) све док јетра не елиминише алкохол и повуче се депресивно дејство на ЦНС. Примена 5% глукозе је пожељна, јер се код отрованог често развија хипогликемија; уз глукозу треба обавезно дати витамин Б1 (тиамин), 100 mg интрамускуларно, да би се избегло стварање млечне киселине. Код најтежих тровања етил-алкохол се може успешно елими-нисати хемодијализом.

Концентрација алкохола у крви се може измерити и тако проценити степен тровања. Концентрација испод 150 mg/dl означава умерено, између 150 и 300 mg/dl средње а изнад 300 mg/dl тешко тровање. Концентрација од 400 mg/dl или више је често смртоносна.

ТРОВАЊЕ МЕТИЛ-АЛКОХОЛОМ (МЕТАНОЛОМ)

Метанол (CH_3OH) се налази у већој количини у алко-холним пићима лошег квалитета. У индустрији се користи као органски растварач или погонско средство. Метанол, као и етил-алкохол, доводи до депресије

ЦНС-а. Међутим, метаболи-сањем метанола (у јетри, под дејством алкохолне дехидроге-назе) настају прво формалдехид, а затим изузетно токсична мравља киселина (HCOOH). Мравља киселина изазива ацидозу и делује неуротоксично: јављају се слепило, конвулзије и тешка главобоља. Слепилу претходи поремећај вида који болесници описују као доживљај "снежне олује". Сматра се да је за специ-фично токсично дејство на ретину одговоран формалдехид.

Метанол се пет пута спорије метаболише и излучује од етанола. Смртоносна доза метанола после оралне примене је 60-250ml.

Тровање метанолом се лечи применом **етанола**. Етанол окупира алкохолну дехидрогеназу и спречава метаболисање метанола до мравље киселине. Примењује се 50% етанол, орал-ним путем, у дози од 1.5 ml/kg на почетку, затим на свака два сата по 0.5-1 ml/kg, током 4 дана. Ниво етанола у крви треба да буде 100 – 150 mg/dl.

Уместо етанола може се користити 4-метилпиразол (**фомепизол**). Он инхибира алкохолну-дехидрогеназу и спре-чава претварање метанола у формалдехид. Почетна доза фоме-пизола је 15 mg/kg интравенски, у спорој инфузији; иста или нешто мања доза се може понављати на сваких 12 часова. Лек може изазвати главобољу и хипотензију.

Код најтежих тровања треба применити хемодијализу, ко-ја успешно отклања метанол и мрављу киселину. Присуство ацидозе се лечи интравенском применом натријум-бикарбо-ната.

ТРОВАЊЕ ЕТИЛЕН-ГЛИКОЛОМ

Етилен-гликол се користи као органски растварач и као антифриз. После оралног уношења изазива надражај гастро-интестиналног тракта и депресију ЦНС-а (слично као етил-алкохол). Како се метаболише у јетри под дејством алкохолне дехидрогеназе (претвара се у оксалну киселину) депресија ЦНС-а се после извесног времена поправља и болесник улази у тзв. **латентну фазу**. У међувремену, оксалат се накупља у организму, везује Ca^{++} из серума и провоцира симптоме тетаније услед хипокалцемије. Осим оксалата, настају естри и етри етилен-гликола, који такође делују токсично на мозак и друге органе. Јавља се и хипогликемија. **Трећу фазу** тровања представља оштећење тубула бубрега услед таложења калци-јум-оксалата, које се може завршити и акутном бубрежном инсуфицијенцијом.

Смртоносна доза етилен-гликола је око 100g.

Лечење тровања етилен-гликолом обухвата примену етил-алкохола

(како би се смањило метаболисање етилен-гликола до оксалата) или 4-метилпиразола (фомепизола), а у тежим случајевима и хемодијализу. Дозирање етанола и фомепизола је као код тровања метанолом. Хипокалцемија се може сузбијати интравенском применом калцијум-глуконата (10ml 10% ра-створа), а хипогликемија инфузијом 5% глукозе.

ТРОВАЊЕ ПРАВИМ ГЉИВАМА (ПЕЧУРКАМА)

У Европи расте око 2500 врста печурака, од чега је у нашој земљи око 30 врста отровно, а 7 од њих изазива смрто-носна тровања. Тровање печуркама се назива **мицетизам** (од грчке речи *myces*, што значи гљива). Најпрактичнија подела тровања печуркама је на она са кратком и она са дугом латенцијом, тј. према томе да ли је временски период између конзумирања печурака и појаве првих симптома кратак или дуг.

Тровање печуркама са кратком латенцијом

Велики број печурака изазива тровање са кратком латенцијом; у зависности од механизма деловања токсина, постоји неколико синдрома које оне могу изазвати:

a) гастроентероколитис, праћен после латенције од неколико сати мучнином, повраћањем, болом у трбуху и проливом; изазивају га оловна рудњача (Entoloma lividum), бљувара (Russulla emetica), лудара (Boletus satanas), смрдача (Russulla foetens) и друге. У лечењу се примењује рехидратација растворима за интравенску примену.

b) антабусни синдром, који се састоји од симптома налик на оне при истовременом узимању алкохола и дисулфирама (црвенило врата и лица, тахикардија, главобоља, осећај гушења); изазива га печурка велика гнојница (Coprinus comatus), ако се уз њу конзумира и алкохолно пиће.

c) пантерина синдром, који личи на тровање атропином; изазива га печурка пантеровка (Amanita pantherina). Ово тровање се лечи само општим мерама.

d) мускарински синдром, који настаје услед деловања токсина мускарина, што се везује за мускаринске рецепторе и активира их; отровани осећа топлоту у кожи (због вазодилатације), замагљује му се вид (због грча акомодације и миозе), настаје брадикардија (због директног деловања на мускаринске рецепторе на срцу) и хиперсаливација. Овај синдром изазивају печурке из родова Inocybe и Clitocybe, али и мухаре (Amanita muscaria, јарко црвен шешир печурке са белим тачкама); мухаре су око 100

пута мање отровне од Inocybe и Clitocybe. Мускарински синдром се може успешно лечити применом атропина.

Тровање печуркама са дугом латенцијом

a) У нашој земљи најзначајнији узрочници ове врсте тровања су печурке пупавке (зелена пупавка – Amanita phalloides, бела пупавка – Amanita verna). Ове печурке имају цикличне полипептиде аманитин и фалоидин, који су отпорни на деловање дигестивних ензима, апсорбују се и изазивају смрт ћелија јетре и субмукозна крвављења у гастроинтестиналном тракту. Аманитин је далеко токсичнији, јер инхибира РНК полимеразу, док фалоидин омета фукционисање ћелијске мембране и спречава полимеризацију актина. Клиничка слика тровања: око 15 сати после конзумирања ових печурака јавља се ентероколитис, који спонтано пролази за 2 дана. Затим се стање пацијента привремено поправи, да би дошло после 7-10 дана до наглог погоршања, са хепатитисом пра¬ћеним жутицом. Код тежих тровања, овај след догађаја може бити и бржи, а хепатитис је праћен инсуфицијенцијом бубрега и срца. Летални исход настаје код 30-50% отрованих одраслих особа и скоро 100% отроване деце. За ово тровање још увек не постоји ефикасан антидот, тако да се лечење своди на примену општих мера. Отрованим особама се дају веома велике дозе пеницилина Г интравенски (1,000,000 IJ по килограму телесне тежине), јер он делимично спречава улазак отрова у хепатоците и везивање за RNK полимеразу. Отров се из крви може делимично отклонити хемоперфузијом. Пошто аманитин подлеже ентерохепатичкој рециркулацији вреди пацијенту у више наврата давати активни угаљ преко уста, како би се што више отрова везало и избацило столицом. Примена силимарина у лечењу тровања пупавкама је контроверзна. Силимарин је екстракт који се добија из биљке Silybum marianum (народни назив: гујина трава), и садржи око 50% силибина, док остатак чине силихристин и силидианин. Ова једињења су полифенолни флавоноиди, који делују пре свега као антиоксиданси, а затим стимулушу експресију RNK полимеразе у хепатоцитима и делују инфламаторно. Силимарин или пречишћени силибин се користе не само за лечење тровања аманитом фалоидес, већ и за лечење тровања другим хепатотоксичним супстанцама, као што су угљен тетрахлорид, етанол, парацетамол, халотан или еритромицин естолат. Силимарин се примењује интравенски, у дози од око 100 милиграма по килограму телесне тежине.

b) Синдром рабдомиолизе се јавља 24 до 72 сата после ингестије печурке Tricholoma equestre. Посебно се често овај синдром јавља код

особа које поједу поменуту печурку, а иначе су на хроничној терапији са статинима. Механизам токсичног дејства још није јасан. Отрована особа осећа мучнину (а не повраћа), мишићну слабост и презнојава се. У серуму је јако повишена креатин-киназа, као и ензими јетре аланин и аспартат – аминотрансфераза. Потом се развија тежак миокардитис који доводи до акутне срчане инсуфицијенције. Због рабдомиолизе у крв се ослобађа велика количина миоглобина, која може запушити бубрежне тубуле и изазвати акутну бубрежну инсуфицијенцију. Смртност је око 20%. Не постоји специфични антидот за ово тровање.

c) Синдром налик на тровање паракватом настаје ако се поједу печурке из рода Cortinarius. Оне садрже супстанцу ореланин, сличну параквату по хемијској грађи, која се на цитохромима трансформише у токсични метаболит (орто-семихинон) и доводи до настанка слободних радикала. Неспецифичне тегобе почињу 24 до 36 сати од ингестије печурака (мучнина, бол у трбуху и лумбалном пределу, полидипсија), да би после око 8 дана дошло до интерстицијалног нефритиса који се често компликује акутном бубрежном инсуфицијенцијом. Чак 50% отрованих особа из акутне прелази у хроничну бубрежну инсуфицијенцију. Лечење овог тровања је симптоматско.

d) Синдром бубрежне инсуфицијенције се јавља после ингестије печурке Amanita smithiana, која се углавном налази у северозападном делу Сједињених Америчких Држава. Овим печуркама се отрују углавном особе које траже тзв. Мацутаке јестиве печурке, које доста личе на Amanita smithiana. Ове печурке стварају токсин аленички норлеуцин (амино-хексадиеноична киселина) који делује селективно на ћелије бубрежних тубула и доводи до њихове некрозе. Неколико сати по уношењу печурака јадњају се блаже гастроинтестиналне тегобе, које ускоро пролазе, да бу 3 до 6 дана касније настала акутна бубрежна инсуфицијенција. На биопсијама бубрега после пар недеља од тровања могу се видети знаци интерстицијалне фиброзе и некрозе тубула. Пацијенти се одржавају у животу хемодијализом, да би после месец-два дошло углавном до побољшања бубрежне функције до тачке када дијализа више није потребна.

УЈЕД ЗМИЈЕ

Ујед змије отровнице проузрокује тровање змијским отро-вом, које се назива офидизам (“ofis” на грчком значи змија). На свету постоји око 370 врста змија отровница, од којих се у Србији налазе само две: **поскок**

(Vipera ammodytes) и **шарка** (Vipera berus). Поскок је дуг око 80 cm, има срцолику главу са малим рогом на носу, шару у облику лире на глави и цик-цак шару на леђима. Није плашљив, воли каменит терен. Шарка је дуга око 75 cm, има ширу и округлију главу од поскока. Уз иви-цу горње вилице има белу пругу, око јој је велико, са црвеним одсјајем, а на темену има три велике рожнате плочице.

Отров се код змија налази у модификованим пљувачним жлездама иза ока, које су изводним каналом повезане са два шупља зуба на врху горње вилице (дужине око 5-7 mm). Када змија уједе човека, отров из жлезда бива убризган кроз та два зуба у поткожно ткиво. Отров садржи ензиме протеазу, фосфо-липазу, оксидазу, хијалуронидазу, као и факторе који утичу на процес згрушавања крви.

На месту уједа јављају се бол, оток, модра боја коже и поткожна крвављења. Настаје хипотензија, понекад и шокно стање. Због поремећаја коагулације крви јављају се крвављења из десни, материце, вежњаче, дебелог црева или желуца. Ако се развије шок, може доћи до анурије и акутне бубрежне инсуфи-цијенције. Тежина клиничке слике зависи од количине отрова која је убризгана, и од телесне тежине особе која је уједена. Најугроженија су деца млађа од 5 година.

Особу која је уједена треба одмах натерати да мирује, и имобилисати екстремитет где се налази ујед помоћу удлаге. Ранице од змијских зуба испрати водом, и спојити их инци-зијом дубоком 5mm. Затим устима или помоћу гумене пумпице исисати отров (тако се може отклонити и до 30% отрова). Изнад и испод уједа поставити повеске са гуменим цревом или траком, и стегнути их толико да ометају отицање лимфе, а не и артеријски и венски крвоток. На сваких 20 минута померати повеске, како се оток шири. Што пре транспортовати болесника до болнице.

Што је пре могуће (најдаље у року од 4 часа), болесник треба да добије серум против уједа змије, који се добија имуни-зацијом коња змијским отровом. Пре примене серума треба проверити да ли је пацијент алергичан на њега. То се чини интрадермалним ињицирањем 0.02 ml разблаженог серума са физиолошким раствором у односу 1:100, и посматрањем у трајању од 10 минута. Потребно је убризгати интрадермално и обичан физиолошки раствор, као контролу. Ако се не појави оток са црвенилом, пацијенту се серум онда може дати.

Серум се даје у интравенској инфузији, разблажен са фи-зиолошким раствором. Треба дати најмање 3 ампуле серума од по 3000IJ. Поред антивипериног серума, пацијенту треба дати антибиотике и антитетанусни серум. Такође треба кориговати поремећаје коагулације и борити се против

циркулаторног шока.

Код око 30% болесника се после примене серума развија серумска болест.

ДЕСЕНЗИБИЛИЗАЦИЈА

Ако је пацијент преосетљив на коњски серум, он се ипак мора применити, јер је уједом угрожен његов живот. Тада пре примене серума спроводимо поступак десензибилизације. Серум се разблажи са физиолошким раствором у односу 1:100, па се супкутано ињицира 0.05ml. Затим се на сваких 5 минута ињицирају двоструке количине, док се не потроши 1ml серума разблаженог у односу 1:10. Ако тада нема реакције, разблажити сву количину серума у односу 1:50, и применити га спором интравенском инфузијом, кап по кап. Уз себе имати све потребне лекове за борбу против анафилактичке реакције: адреналин, кортикостероиде, антихистаминик.

ТРОВАЊЕ КИСЕЛИНАМА И БАЗАМА

Уколико се прогутају јаке киселине или базе, оне иза-зивају изумирање (некрозу) свих структура са којима дођу у додир. Пре свега некрозе настају на уснама и око њих, у усној дупљи и на једњаку. Киселине доводе до тзв, ***коагулационе*** некрозе, која је крута и задржава облик органа који је оштећен. Базе доводе до ***коликвационе*** некрозе, код које се захваћено ткиво претвара у кашасту масу. Код тровања киселинама и ба-зама пацијент трпи јаке болове, и обично је у стању кардио-васкуларног колапса. Никако се не сме изазивати повраћање код таквих пацијената, нити им се сме испирати желудац! Обе интервенције ће се завршити перфорацијом једњака, која директно резултира медијастинитисом са фаталним исходом. Пацијенту у први мах треба дати само да пије воду или млеко (пар литара) како би се унета киселина или база разредили (али само ако је отровани затечен непосредно по уношењу отрова). Такође треба дати опиоидни аналгетик морфин, ради сузбијања бола. Отрованог треба затим обавезно хоспитализовати, и сузбијати кардиоваскуларни колапс инфузијама, а инфекцију антибиотицима.

Болесник не сме да узима никакву храну више недеља, све док ране у усној дупљи и на једњаку не зарасту. Тада ће почети дуготрајна и упорна борба са стенозама једњака услед фиброзе, које се лече применом кортикостероида и бужирањем (дилата-цијом једњака помоћу металних штапова). У међувремену се болесник храни парентерално.

Базе изазивају обично дубље некрозе од киселина, али код тровања киселинама у мањег броја болесника може настати и додатна компликација:

акутна бубрежна инсуфицијенција. Приликом коагулације ткива једњака понекад настају абнор-мални протеини мањих молекуларних тежина, који продиру у крв, доспевају у бубреге и тамо после филтрације у гломерулима запуше тубуле. О томе треба водити рачуна, и на прву појаву смањења диурезе код отрованих болесника реаговати применом високих доза диуретика Хенлеове петље и појача-њем инфузија кристалоидних раствора.

ЛИТЕРАТУРА

Adeyinka A, Layer DA. Neuromuscular Blocking Agents. [Updated 2024 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Ahn CH, Choi SH. New Drugs for Treating Dyslipidemia: Beyond Statins. Diabetes & Metabolism Journal 2015; 39(2): 87-94.

Akel M, Patel P, Parmar M. Abaloparatide. [Updated 2024 Jan 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Anonymous. Rasburicase. Aust Prescr 2003; 26:70.

Anonymous. Bosentan. Aust Prescr 2003; 26:69.

Arsenijević S. Organska hemija. 4. izd., Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1978: 477 str.

Aschenbrenner DS, Venable SJ. Drug Therapy in Nursing, Fourth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

Azevedo VF, Kos IA, Vargas-Santos AB, da Rocha Castelar Pinheiro G, Dos Santos Paiva E. Benzbromarone in the treatment of gout. Adv Rheumatol. 2019;59(1):37.

Babalska ZŁ, Korbecka-Paczkowska M, Karpiński TM. Wound Antiseptics and European Guidelines for Antiseptic Application in Wound Treatment. Pharmaceuticals (Basel). 2021;14(12):1253.

Bajwa SJS, Vinayagam S, Shinde S, Dalal S, Vennel J, Nanda S. Recent advancements in total intravenous anaesthesia and anaesthetic pharmacology. Indian J Anaesth. 2023;67(1):56-62.

Baskaran AB, Grebenciucova E, Shoemaker T, Graham EL. Current Updates on the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis for the General Neurologist. J Clin Neurol. 2023;19(3):217-229.

Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Nelson Textbook of Pediatrics. 15th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1996: pp 2200.

Bennet JC, Plum F. Cecil Texbook of Medicine. 21th ed., WB Saunders Co, Philadelphia, 1999.

Benet LZ, Galeazzi RL. Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution. J Pharm Sci 1979; 68: 1971-1974.

Benson RC. Priručnik iz akušerstva i ginekologije. 2. izd., Savre-mena Administracija, Beograd, 1989: 939 str.

Benzodiazepines, reviewing long term use: a suggested approach. Prescribing Practice Review. National Prescribing Service Ltd., No. 4 July 1999. Dostupno na: http://www.nps.org.au/data/assets/ pdf_file/0004/16915/ppr04.pdf, poslednji put posecena veb stranica 3.7.2013.

Bev-Lorraine T, Dreisbach RH. Trovanja, priručnik. 13. Izdanje, Data Status, Beograd, 2005.

Богдановић С. Фармакологија. 1 издање, Научна Књига, Београд, 1967: 830 str.

Bor S, Kalkan İH, Savarino E, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of

Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. Neurogastroenterol Motil. 2024;36(5):e14774

Bousquet P, Hudson A, García-Sevilla JA, Li JX. Imidazoline Receptor System: The Past, the Present, and the Future. Pharmacol Rev. 2020;72(1):50-79.

Brayfield A. Martindale The Complete Drug Reference. 38th ed., The Pharmaceutical Press, London, 2014.

British National Formulary. No 35, British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, 1998: 736 str.

Brunton LL, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed., McGraw - Hill, New York, 2010.

Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO, Paez-Hurtado AM. Update on Safety Profiles of Vitamins B1, B6, and B12: A Narrative Review. Ther Clin Risk Manag. 2020;16:1275-1288.

Capizzi RL: Recent developments and emerging options: The role of amifostine as a broad-spectrum cytoprotective agent. Semin Oncol 26 (suppl 7):1-2, 1999.

Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. Nutrients. 2021;13(5):1703.

Cerillo JL, Parmar M. Tofersen. 2023 Nov 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–.

Chen EQ, Tang H. The current status of combination therapy of Chronic Hepatitis B. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(15): 2023-31.

Chey WD, Howden CW, Moss SF, Morgan DR, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. The American Journal of Gastroenterology 2024;119(9):1730-1753.

Cooper JS, Phuyal P, Shah N. Oxygen Toxicity. 2020 Nov 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 28613494.

Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology with Clinical Appli-cations. 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

Добутамин. Сажетак карактеристика лека. Hameln pharma-ceuticals, ltd. Electronic medicines compendium., 2020, Dostupno na: http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20891/ spc#PHARMACODYNAMIC_PROPS

Doogue MP, Polasek TM. Drug dosing in renal disease. Clin Biochem Rev 2011; 32(2): 69-73.

Duggan S. Vosoritide: First Approval. Drugs. 2021;81(17):2057-2062.

Edwards M, Can AS. Progestins. [Updated 2024 Jan 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-

Farès M, Liotier J, Mathevon T, Pic D, Perrier C, Schmidt J. Usefulness of Nefopam in Treating Pain of Severe Uncomplicated Renal Colics in Adults Admitted to Emergency Units: A Randomised Double-Blind Controlled Trial. The 'INCoNU' Study. Emerg Med J 2013; 30(2): 143-148.

Feng Y, He X, Yang Y, Chao D, Lazarus LH, Xia Y. Current research on opioid receptor function. Curr Drug Targets 2012; 13(2): 230-46.

Fong IW. New Cephalosporins: fifth and sixth generations. In: New Antimicrobials: For the Present and the Future. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 25-38.

Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. Int J Mol Sci. 2022;23(23):14631.

Ghofrani HA, Humbert M, Langleben D, Schermuly R, Stasch JP, Wilkins MR, Klinger JR, Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension, CHEST (2016), doi: 10.1016/j.chest.2016.05.024.

Gilbert DN, Chanbers HF, Saag MS et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 54th ed., Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, USA, 2024.

Godier A, Martin AC. Specific Antidotes for Direct Oral Anticoagulant Reversal: Case Closed or Cold Case? Circulation. 2019;140(18):1445-1447.

Gonzalez LE, Boylan PM. Netarsudil for the Treatment of Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension: A Literature Review. Annals of Pharmacotherapy. November 2020. doi:10.1177/1060028020971215

Greenstein B, Greenstein A. Medical Biochemistry at a Glance. 1st ed., Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996: pp 117.

Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. Am J Clin Nutr 2010; 91(4): 1143S-1147S.

Hall M. Serotonin syndrome. Austral. Prescr. 2003; 26:62-3.

Haslett C, Chilvers ER, Hunter JAA, Boon NA. Davidson's Prin-ciples and Practice of Medicine. 18th edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999.

Hauser RA. Parkinson disease treatment & management. Emedici-ne, Medscape, 8.7.2013., dostupno na: http://emedicine.medscape.com/article/1831191-treatment#a1156, veb-stranica poslednji put posećena 4.8.2013.

Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. Am J Med. 2020;133(12):1380-1390.

He ZX, Zhou ZW, Yang Y, Yang T, Pan SY, Qiu JX, Zhou SF. Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Exp Pharmacol Physiol 2015; 42(2): 125-38.

Helwick C. Two Tocolytics Comparable in Postponing Preterm Labor. Medscape Multispecialty, dostupno na: http://www.medscape.com/viewarticle/839714, veb-stranica poslednji put posećena 19.8.2016.

Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. Pediatr Res. 2020;88(2):176-183.

Hill SJ, Ganellin CR, Timmerman H, Schwartz JC, Shankley NP, Young JM, Schunack W, Levi R, Haas HL. International union of pharmacology. XIII classification of histamine receptors.

Pharmacol Rev 1997; 49: 253-78.

Hollister LE. Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drugs. 2nd ed., Churchill Livingstone, New York, 1983: pp. 214.

Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. Birth Defects Research 2006; 76: 5.

Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. Aust Prescr. 2015;38(5):156-9.

Hudson SA, Boyter AC. Pharmaceutical care of the elderly. The Pharmaceutical Journal 1997; 259: 686-8.

Hull D, Johnston DI. Essential Paediatrics. 1st ed., Churchill Living-stone, Edinburgh, 1981: pp. 305.

Јанковић С. Индивидуализација дозирања антибиотика код хируршких болесника. Рад уже специјализације. Медицински факултет, Београд, 1996.

Јанковић С. Фармакологија и токсикологија, 3. издање, Медицински факултет, Крагујевац, 2011.

Јанковић С. Токсикологија, 2. издање, Медицински факултет, Крагујевац, 2019.

Janković SM, Stojković S, Petrović M, Kostić T, Zdravković M, Radovanović S, Cvjetan R, Ratković N, Rihor B, Spiroski D, Stanković A, Anđelković B, Gocić Petrović R. Results of the trycort: Cohort study of add-on antihypertensives for treatment of resistant hypertension. Medicine (Baltimore). 2023;102(22):e33941.

Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: Review of Pharmacology, Pre-clinical Data, and Emerging Clinical Experience for COVID-19. Pharmacotherapy. 2020;40(7):659-671.

Justiz Vaillant AA, Qurie A. Interleukin. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Kalant H, Roschlau WHE. Principles of Medical Pharmacology. 6th ed., Oxford University Press, Oxford, 1998; pp. 957.

Kang C. Sotatercept: First Approval. Drugs. 2024;84(7):857-862.

Kankaanranta H, Harju T, Kilpeläinen M, Mazur W, Lehto JT, Katajisto M, Peisa T, Meinander T, Lehtimäki L. Diagnosis and pharmacotherapy of stable chronic obstructive pulmonary disease: the finnish guidelines. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2015; 116(4): 291-307.

Karlson P. Biokemija. 8. izd., Školska knjiga, Zagreb, 1989: 396 str.

Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 12th ed., McGrawHill Lange, Boston, 2012.

Kažić T, Rumboldt Z. Klinička kardiovaskularna farmakologija. 1. izd., Medicinska knjiga, Beograd - Zagreb, 1988: 415 str.

Keating GM. Lenograstim: a review of its use in chemotherapy-induced neutropenia, for acceleration of neutrophil recovery follo-wing haematopoietic stem cell transplantation and in peripheral blood stem cell mobilization. Drugs 2011; 71(6): 679-707.

Khan I, Kahwaji CI. Cyclobenzaprine. [Updated 2023 Aug 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-

Kirstein SL, Insel PA. Autonomic nervous system pharma-cogenomics: a progress report. Pharmacol Rev 2004; 56(1): 31-52.

Kish T, Aziz A, Sorio M. Hepatitis C in a New Era: A Review of Current Therapies. Pharmacy and Therapeutics. 2017; 42(5): 316-29.

Kobayashi T, Hara M, Shimanoe C, Morimoto T, Masaaki M, Ito K, Shimazaki T. Efficacy and safety of romosozumab: a meta-analysis of placebo-controlled trials. J Bone Miner Metab. 2024 Jul 8. doi: 10.1007/s00774-024-01531-5. Epub ahead of print.

Kostić M, Milosavljević MN, Stefanović S, Ranković G, Janković SM. Cost-utility of tafenoquine vs. primaquine for the radical cure (prevention of relapse) of Plasmodium vivax malaria. J Chemother. 2020;32(1):21-29.

Kriner P, Brieger P, Pogarell O, Schüle C, Mußmann L, Korbmacher J, Seemüller F. Treatment of bipolar depression: clinical practice vs. adherence to guidelines-data from a Bavarian drug surveillance project. Front Psychiatry. 2024;15:1425549.

Kubica J, Adamski P, Gajda R, et al. Recommendations for clinical use. Multidisciplinary experts' standpoint. Cardiol J. 2023;30(4):502-505.

Levi Setti PE, Alviggi C, Colombo GL, Pisanelli C, Ripellino C, Longobardi S, Canonico PL, De Placido G. Human recombinant follicle stimulating hormone (rFSH) compared to urinary human menopausal gonadotropin (HMG) for ovarian stimulation in assisted reproduction: a literature review and cost evaluation. J Endocrinol
Invest 2015; 38(5): 497-503.

Li, Jiayi MD; Lei, Xiangguo MD; Li, Zihao MDd; Yang, Xi MD. Effectiveness and safety of Inclisiran in hyperlipidemia treatment: An overview of systematic reviews. Medicine 2023; 102(3): e32728.

Longmore JM, Wilkinson I, Turmezei T, Cheung CK. Oxford Handbook of Clinical Medicine. 7th ed., Oxford University Press, Oxford, 2007: pp. 841.

Löscher W, Rogawski MA. How theories evolved concerning the mechanism of action of barbiturates. Epilepsia 2012; 53 Suppl 8: 12-25.

Lullman H, Mohr K, Hein L, Bieger D. Color Atlas of Pharma-cology. 3rd ed., Thieme Stuttgart, Stuttgart, 2005.

Madhusoodanan M, Borui K, Xianyou P, and Guangdi W. From Pure Antagonists to Pure Degraders of the Estrogen Receptor: Evolving Strategies for the Same Target. ACS Omega 2021 6 (14), 9334-9343.

Marabotto E, Ziola S, Savarino V, Giannini EG, Furnari M, Bodini G, Zingone F, Ghisa M, Barberio B, Zentilin P, Savarino E. Vonoprazan Fumarate for the Treatment of Gastric Ulcers: A Short Review on Emerging Data. Clin Exp Gastroenterol. 2020;13:99-104.

Маретић З. Наше отровне животиње и биљке. Стварност, За-греб, 1986.

Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. Eur J Neurol. 2020;

27(10): 1918-1929.

Mbi Feh MK, Wadhwa R. Clomiphene. 2020 Nov 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020

McLachlan A, Ramzan I. Meals and medicines. Austr Prescr 2006; 29: 40-2.

Merlo C, Bally K, Tschudi P, Martina B, Zeller A. Management and outcome of severely elevated blood pressure in primary care: a prospective observational study. Swiss Med Wkly 2012; 142: w13507.

Middlebrook I, Schoener B. Anabolic Steroid Toxicity. [Updated 2022 Nov 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Mu-ming Poo, New light on the horizon of Alzheimer's disease, National Science Review, 2020; 7 (5): 831.

Neal MJ. Medical Pharmacology at a Glance. 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1992: pp. 88.

Nicolas D, Kerndt CC, Patel P, et al. Sacubitril-Valsartan. [Updated 2024 Feb 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab. 2012;32(11):1959-1972.

Paul AK, Melson JW, Hirani S, Muthusamy S. Systemic therapy landscape of advanced prostate cancer. Adv Cancer Res. 2024;161:367-402.

Perry MC (ed): Toxicity of chemotherapy. Semin Oncol 19(5):453-609, 1992.

Pharmacopoea Jugoslavica MCMXXXIII. Kraljevina Jugoslavija, Ministarstvo socijalne politike i narodnog zdravlja, Sanitetsko ode-ljenje, Beograd, 1933: 820 str.

Plećaš D, Jovanović - Mićić D, Plećaš D, Rosić N. Osnovni lekovi u trudnoći i laktaciji. 1. izd., Nauka, Beograd, 1996: 200 str.

Poewe W, Seppi K, Marini K, Mahlknecht P. New hopes for disease modification in Parkinson's Disease. Neuropharmacology. 2020 Jul;171:108085. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108085

Pokhrel B, Aiman W, Bhusal K. Thyroid Storm. [Updated 2022 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.

Popović J, Sabo A, Mikov M. Priručnik iz farmakologije, toksi-kologije i kliničke farmakologije (opšti deo). 1. izd., Nova Prosveta, Beograd, 1995: 144 str.

Porcaro F, Ullmann N, Allegorico A, Di Marco A, Cutrera R. Difficult and Severe Asthma in Children. Children (Basel). 2020;7(12):286.

Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. Handb Exp Pharmacol 2009; (191): 341-66.

Rainer MK. Risperidone long-acting injection: a review of its long term safety and efficacy. Neuropsychiatr Dis Treat 2008; 4(5): 919-27.

Ramsey PG, Larson EB. Medical Therapeutics, 2nd ed., W.B. Saunders Company, London, 1993: pp. 633.

Rees J, Ritter J, Spector R. Aids to Clinical Pharmacology and The-rapeutics. 3rd ed., Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993: pp. 291.

Repatha. 140 mg. Сажетак карактеристика лека, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu. Агенција за лекове и медицинска средства Србије, 2020. Доступно на: https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-04683-15-001.pdf

Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. Front Oncol. 2019;9:801.

Rocha A, Almeida M, Santos J, Carvalho A. Metformin in patients with chronic kidney disease: strengths and weaknesses. J Nephrol 2013; 26(1): 55-60.

Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al; NN1436-4383 Investigators. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. N Engl J Med. 2020;383(22):2107-2116.

Röther J, Ford GA, Thijs VN. Thrombolytics in acute ischaemic stroke: historical perspective and future opportunities. Cerebrovasc Dis 2013; 35(4): 313-9.

Saleh SS, Al-Ramahi MQ, Al Kazaleh FA. Atosiban and nifedipine in the suppression of preterm labour: a comparative study. J Obstet Gynaecol 2013; 33(1): 43-5.

Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 27th ed., Antimicrobial Therapy Inc, Vienna, 1997: pp. 134.

Schaefer B, Meindl E, Wagner S, Tilg H, Zoller H. Intravenous iron supplementation therapy. Mol Aspects Med. 2020;75:100862.

Schmucker DL. Aging and Drug Disposition: An Update. Phar-macol Rev, 1985; 37: 133-148.

Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Husser WC. Principles of Surgery. 6th ed., Mc Graw Hill Inc., New York, 1994: pp. 2074.

Seale JP. Anticholinergic bronchodilatators. Aust Prescr 2003; 26: 33-5.

Shipton EA. New formulations of local anaesthetics-part I. Anesthesiol Res Pract 2012; 2012: 546409. doi: 10.1155/2012/ 546409.

Shirasaka Y, Shichiri M, Murata Y, Mori T, Nakanishi T, Tamai I. Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption. Drug Metab Dispos 2013; 41(3): 615-21.

Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, Fischer PR. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. Ann N Y Acad Sci. 2021;1498(1):9-28.

Soff G, Leader A, Al-Samkari H, Falanga A, Maraveyas A, Sanfilippo K, Wang TF, Zwicker J. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. J Thromb Haemost. 2024;22(1):53-60.

Stanulović M (urednik). Lekovi u prometu 2008. 1. izd., Ortome-dics, Novi Sad, 2008.

Stanulović M, Sabo A, Rončević N. Klinička farmakologija dečijeg uzrasta. 1. izd., Medicinska

knjiga, Beograd-Zagreb, 1991: 111 str.

Stojanović V. Ratna hirurgija, II deo. 1. izd., Naučna Knjiga, Beo-grad, 1955: 382 str.

Strasser SI. Managing hepatitis C in general practice. Australian prescriber. 2017; 40(2): 64-9.

Taylor BN, Mueller M, Sauls RS. Cannaboinoid Antiemetic Therapy. 2020 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 30571051.

The Merck Index Online. Royal Society of Chemistry, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A., 2021. Available at: https://www.rsc.org/merck-index

Tierney LM,Jr., McPhee SJ, Papadakis MA. 2008 Current Medical Diagnosis & Treatment. 47th edition, Lange Medical Books/Mc Graw -Hill, New York, 2008.

Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, et al. Drug delivery systems: An updated review. International Journal of Pharmaceutical Investigation 2012; 2(1): 2-11.

Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol 2016; 23 Suppl 1: 18-27.

Trechot P, Petitpain N, Guy C, Pinzano A, Javot L, Schmutz JL, Marie B, Barbaud A. Nicorandil: from ulcer to fistula into adjacent organs. Int Wound J 2013; 10(2): 210-3.

Varagić V, Milošević M. Farmakologija. 21. izd., Elit-Medica, Beo-rad, 2007: 724 str.

Varga Z, Sabzwari SRA, Vargova V. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Under-Recognized Public Health Issue. Cureus. 2017;9(4):e1144.

Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64(12):1147-1161.

de Vries HE, Kuiper J, de Boer AG, Van Berkel TJC, Breimer DD. The blood-brain barrier in neuroinflammatory diseases. Pharmacol Rev 1997; 49: 143-56.

Wachter SB, Gilbert EM. Beta-adrenergic receptors, from their discovery and characterization through their manipulation to bene-icial clinical application. Cardiology 2012; 122(2): 104-12.

Waite LM. New and emerging drug therapies for Alzheimer disease. Aust Prescr. 2024;47(3):75-79.

Wakabayashi H, Arai H, Inui A. Anamorelin in Japanese patients with cancer cachexia: an update. Curr Opin Support Palliat Care. 2023;17(3):162-167.

Waller DG, Renwick AG, Hillier K. Medical Pharmacology and Therapeutics. 2nd edition, Elsevier Saunders, Edinburgh, 2005.

Wang CM, Wu BR, Xiang P, Xiao J, Hu XC. Management of male erectile dysfunction: From the past to the future. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1148834.

Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM 3rd, Matteson EL, Murad MH, Luo F, Vassallo R. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Mayo Clin Proc. 2020;95(7):1404-1419.

Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2011; 7 Suppl 1: S10.

Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology, Sixth Edition, Wolters Kluwer, 2015.

White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, Faiz MA, Mokuolu OA, Dondorp AM. Malaria. Lancet. 2013 Aug 14. doi:pii: S0140-6736(13)60024-0.
10.1016/S0140-6736(13)60024-0.

Widdop B. Therapeutic Drug Monitoring. 1st ed., Churchill Livin-gstone, Edinburgh, 1985: pp. 359.

Wilkins R, Cross S, Megson I, Meredith D. Oxford Handbook of Medical Sciences. 1st edition, Oxford University Press, Oxford, 2006.

Winslow BT, Onysko MK, Stob CM, Hazlewood KA. Treatment of Alzheimer disease. Am Fam Physician. 2011; 83(12): 1403-12.

Wiviott SD, White HD, Ohman EM, Fox KA, Armstrong PW, Prabhakaran D, Hafley G, Lokhnygina Y, Boden WE, Hamm C, Clemmensen P, Nicolau JC, Menozzi A, Ruzyllo W, Widimsky P, Oto A, Leiva-Pons J, Pavlides G, Winters KJ, Roe MT, Bhatt DL. Prasugrel versus clopidogrel for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction with or without angiography: a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial. Lancet 2013; 382(9892): 605-13.

World Health Organization. Critical Review Report: pregabalin. Expert Committee on Drug Dependence. Forty-first Meeting, Geneva, 12-16 November 2018. Dostupno na: https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Pregabalin_FINAL.pdf

Ws A. Use of Antiplatelet Drugs in the Treatment of Acute Coro-nary Syndromes. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2013 Jul 5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 238631